

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido Acetilsalicílico Mylan 100 mg comprimidos gastrorresistentes EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido gastrorresistente contiene 100 mg de ácido acetilsalicílico.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido gastrorresistente.

Los comprimidos son redondos, biconvexos y de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Profilaxis secundaria de infarto de miocardio.
- Profilaxis de morbilidad cardiovascular en pacientes que sufren angina de pecho estable.
- Antecedentes de angina de pecho inestable, excepto durante la fase aguda.
- Profilaxis de oclusión de injerto después de bypass aortocoronario (CABG).
- Angioplastia coronaria, excepto durante la fase aguda.
- Profilaxis secundaria de ataques isquémicos transitorios (AIT) y accidentes cerebrovasculares isquémicos (ACV), siempre que se hayan excluido hemorragias intracerebrales.

Ácido Acetilsalicílico Mylan no está recomendado en situaciones de emergencia. Su uso está limitado a profilaxis secundaria en tratamiento crónico.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Profilaxis secundaria de infarto de miocardio:

La dosis recomendada es 75-160 mg una vez al día.

Profilaxis de morbilidad cardiovascular en pacientes que sufren angina de pecho estable:

La dosis recomendada es 75-160 mg una vez al día.

Antecedentes de angina de pecho inestable, excepto durante la fase aguda:

La dosis recomendada es 75-160 mg una vez al día.

Profilaxis de oclusión de injerto después de bypass aortocoronario (CABG):

La dosis recomendada es 75-160 mg una vez al día.

Angioplastia coronaria, excepto durante la fase aguda:

La dosis recomendada es 75-160 mg una vez al día.

Profilaxis secundaria de ataques isquémicos transitorios (AIT) y accidentes cerebrovasculares isquémicos (ACV), siempre que se hayan excluido hemorragias intracerebrales:

La dosis recomendada es 75-325 mg una vez al día.

Pacientes de edad avanzada

Por lo general, ácido acetilsalicílico debe utilizarse con precaución en pacientes de edad avanzada que sean más propensos a sufrir reacciones adversas. Se recomienda la dosis habitual de adultos en ausencia de insuficiencia hepática o renal grave (ver secciones 4.3 y 4.4). El tratamiento debe ser revisado a intervalos regulares.

Población pediátrica

Ácido acetilsalicílico no debe ser administrado a niños y adolescentes menores de 16 años con proceso febris, gripe o varicela, exceptuando que el médico lo indique cuando el beneficio sea mayor que el riesgo (ver sección 4.4).

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos deben tragarse enteros con una cantidad suficiente de líquido (medio vaso de agua).

Debido al recubrimiento gastrorresistente, los comprimidos no se deben machacar, romper o masticar ya que el recubrimiento previene efectos irritantes en el intestino.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo u otros salicilatos, a inhibidores de la prostaglandina sintetasa (por ejemplo, ciertos pacientes con asma que pueden sufrir un ataque o desmayo), a la tartrazina (reacción cruzada) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de asma o reacciones de hipersensibilidad después de la administración de salicilatos o sustancias con una acción similar, particularmente medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- Úlcera péptica activa o antecedentes de úlcera péptica recurrente y/o hemorragia gástrica/intestinal, u otros tipos de hemorragia tales como hemorragias cerebrovasculares.
- Diátesis hemorrágica; trastornos de la coagulación como hemofilia y trombocitopenia.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave.
- Insuficiencia cardíaca grave.
- Durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.6).

Tratamiento con metotrexato a dosis >15 mg/semana (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ácido acetilsalicílico 100 mg no es adecuado para su uso como antiinflamatorio/analgésico/antipirético.

Se recomienda su uso en adultos y adolescentes a partir de los 16 años. No se recomienda el uso de este medicamento en adolescentes/niños menores de 16 años salvo que los beneficios esperados superen los riesgos. Ácido acetilsalicílico puede ser un factor que contribuye en producir el Síndrome de Reye en algunos niños.

En vista del efecto inhibidor del ácido acetilsalicílico en la agregación plaquetaria, que se produce incluso a dosis muy bajas y persiste durante varios días, se debe advertir a los pacientes que hay un aumento del riesgo de hemorragia especialmente durante o después de intervenciones quirúrgicas (incluso en caso de intervenciones menores, por ejemplo, extracción dental). Se debe utilizar con precaución antes de cirugía, incluyendo extracciones dentales. Puede ser necesaria la interrupción temporal del tratamiento.

Ácido acetilsalicílico no está recomendado durante la menstruación ya que puede aumentar el sangrado menstrual.

Ácido acetilsalicílico debe utilizarse con precaución en casos de hipertensión y cuando los pacientes tienen antecedentes de úlcera gástrica o duodenal o episodios hemorrágicos o están en tratamiento con anticoagulantes.

Los pacientes deben informar a su médico sobre cualquier síntoma inusual de sangrado. Si se produce sangrado gastrointestinal o ulceración, el tratamiento debe ser suspendido.

Ácido acetilsalicílico debe utilizarse con precaución en pacientes con perfusión cardiovascular reducida, insuficiencia renal o hepática moderada (si es grave su uso está contraindicado), o en pacientes que estén deshidratados, ya que el uso de AINEs puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal y fallo renal agudo. Deben realizarse habitualmente pruebas de la función hepática en pacientes que presenten insuficiencia hepática leve o moderada.

En los pacientes con antecedentes de asma o reacciones de hipersensibilidad después de la administración de otros analgésicos, medicamentos antiinflamatorios, antirreumáticos u otras sustancias alergénicas (ver sección 4.3), el ácido acetilsalicílico puede producir broncoespasmo y ataques asmáticos u otras reacciones de hipersensibilidad. Los factores de riesgo son asma preexistente, fiebre del heno, pólipos nasales o enfermedades respiratorias crónicas. Asimismo, puede darse en pacientes con otras manifestaciones alérgicas como, por ejemplo, reacciones cutáneas, picor o urticaria.

Muy raramente, se han notificado reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, asociadas al uso de AINEs (ver sección 4.8). Parece ser que los pacientes tienen mayor riesgo de experimentar estas reacciones al inicio del tratamiento, en la mayoría de los casos, dentro del primer mes de tratamiento. Se debe suspender el tratamiento con ácido acetilsalicílico tras la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de mucosas o algún otro signo de hipersensibilidad.

Los pacientes de edad avanzada son especialmente susceptibles a los efectos adversos de los AINEs, incluyendo ácido acetilsalicílico, especialmente hemorragia y perforación gastrointestinal que puede ser mortal (ver sección 4.2). Los pacientes deberán ser revisados con regularidad cuando se requiera tratamiento prolongado.

No se recomienda el tratamiento concomitante de ácido acetilsalicílico y otros medicamentos que alteran la hemostasis (es decir, anticoagulantes como warfarina, agentes trombolíticos y antiplaquetarios, medicamentos antiinflamatorios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), salvo que esté rigurosamente indicado, porque puede aumentar el riesgo de hemorragia (ver sección 4.5). Si la combinación no puede evitarse, se recomienda una vigilancia estrecha por si aparecen signos de sangrado.

Se aconseja precaución en pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían aumentar el riesgo de ulceración, como corticosteroides orales, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y deferasirox (ver sección 4.5).

A dosis bajas, ácido acetilsalicílico reduce la excreción de ácido úrico, lo que puede desencadenar ataques de gota en pacientes que tienden a tener la excreción de ácido úrico reducida. En dosis antirreumáticas, el ácido acetilsalicílico tiene un efecto uricosúrico.

El riesgo de un efecto hipoglucémico con sulfonilureas e insulinas puede ser potenciado por ácido acetilsalicílico tomado a una dosis mayor de la recomendada (ver sección 4.5).

En casos graves de deficiencia de G6PD, la administración de ácido acetilsalicílico en altas dosis puede causar hemólisis o anemia hemolítica. En pacientes con deficiencia de G6PD, se debe administrar ácido acetilsalicílico bajo supervisión médica.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinaciones contraindicadas

Metotrexato (utilizado a dosis >15 mg/semana):

El uso concomitante de metotrexato y ácido acetilsalicílico aumenta la toxicidad hematológica de metotrexato debido a que los AINEs disminuyen el aclaramiento renal de metotrexato. Por consiguiente, el uso concomitante de metotrexato (a dosis >15 mg/semana) con ácido acetilsalicílico está contraindicado (ver sección 4.3).

Combinaciones no recomendadas

Agentes uricosúricos, por ejemplo, probenecid

Los salicilatos disminuyen el efecto de probenecid. La combinación debe evitarse.

Combinaciones que requieren precauciones de uso o que deben tenerse en cuenta

Anticoagulantes, trombolíticos, otros inhibidores de la agregación de plaquetas, inhibidores de la hemostasia, heparinas

Aumento del riesgo de sangrado y hemorragia gastrointestinal debido a la inhibición de la función plaquetaria, daño de la mucosa duodenal y desplazamiento de anticoagulantes orales de sus lugares de unión a proteínas plasmáticas. Se debe monitorizar el tiempo de sangrado (ver sección 4.4).

Agentes antiplaquetarios (por ejemplo, clopidogrel y dipiridamol) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs; tales como sertralina o paroxetina)

Aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4).

Antidiabéticos, por ejemplo, sulfonilureas

Los salicilatos pueden aumentar el efecto hipoglucémico de las sulfonilureas.

Digoxina y litio

Ácido acetilsalicílico reduce la excreción renal de digoxina y litio, produciendo un aumento de sus concentraciones plasmáticas. Se recomienda la monitorización de las concentraciones plasmáticas de digoxina y litio cuando se inicia y cuando finaliza el tratamiento con ácido acetilsalicílico. Puede ser necesario un ajuste de la dosis.

Diuréticos y antihipertensivos

Los AINEs pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los diuréticos y otros agentes antihipertensivos. Como ocurre con otros AINEs, la administración concomitante con inhibidores de la ECA aumenta el riesgo de insuficiencia renal aguda.

Diuréticos: Riesgo de fallo renal agudo debido a filtración glomerular disminuida debida a la síntesis disminuida de prostaglandinas a nivel renal.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida)

Puede producir acidosis grave y aumento de la toxicidad en el sistema nervioso central.

Corticoides sistémicos

El riesgo de ulceración y sangrado gastrointestinal puede aumentar cuando se administra ácido acetilsalicílico con corticoides (ver sección 4.4).

Metotrexato (utilizado a dosis <15 mg/semana):

Los medicamentos metotrexato y ácido acetilsalicílico combinados, pueden aumentar la toxicidad hematológica de metotrexato debido a que el ácido acetilsalicílico disminuye el aclaramiento renal de metotrexato. Durante las primeras semanas del tratamiento combinado deben realizarse hemogramas semanales. Debe realizarse también un mayor seguimiento si hay presencia de insuficiencia renal incluso leve, al igual que en los pacientes de edad avanzada.

Otros AINEs y/u otros salicilatos

La administración simultánea de varios AINEs puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.

Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de ácido acetilsalicílico a dosis bajas sobre la agregación plaquetaria, cuando ambos se administran de manera concomitante. Sin embargo, estos datos tienen limitaciones y existe incertidumbre en cuanto a la extrapolación de datos ex vivo a la situación clínica, lo que implica que no se dispone de conclusiones sólidas acerca del uso regular de ibuprofeno y tampoco existe efecto, clínicamente relevante, que pueda considerarse asociado al uso ocasional de ibuprofeno (ver sección 5.1).

Metamizol

Metamizol puede reducir el efecto antiagregante plaquetario del ácido acetilsalicílico si se administra concomitantemente. Por consiguiente, esta combinación se debe usar con precaución en pacientes que están tomando dosis bajas de ácido acetilsalicílico como cardioprotector.

Ciclosporina

El uso concomitante de AINEs y ciclosporina puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina. La función renal debe ser monitorizada en caso de uso concomitante de este agente y ácido acetilsalicílico.

Valproato

Se ha notificado que ácido acetilsalicílico disminuye la unión de valproato a albúmina sérica, de ese modo aumentan sus concentraciones plasmáticas en forma libre en el estado estacionario.

Fenitoína

Salicilato disminuye la unión de fenitoína a albúmina plasmática. Esto puede conducir a la disminución de los niveles totales de fenitoína en plasma, pero a un aumento de la fracción de fenitoína libre. La concentración no unida a proteínas, y de ese modo el efecto terapéutico, no parece estar alterada significativamente.

Alcohol

La administración concomitante de alcohol y ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Vancomicina

Ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de otoxicidad de la vancomicina.

Interferón α

Ácido acetilsalicílico disminuye la actividad del interferón-α.

Antiácidos

Los antiácidos pueden aumentar la excreción renal de los salicilatos por alcalinización de la orina.

Barbitúricos

Ácido acetilsalicílico aumenta las concentraciones plasmáticas de los barbitúricos.

Zidovudina

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.

Interacciones con pruebas de laboratorio

Ácido acetilsalicílico puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas: Sangre: aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, colesterol, creatina kinasa, creatinina, digoxina, tiroxina libre, lactato deshidrogenasa (LDH), globulina de unión a la tiroxina, triglicéridos, ácido úrico y ácido valproico; aumento (interferencia analítica) de glucosa, paracetamol y proteínas totales; reducción (biológica) de tiroxina libre, glucosa, fenitoína, TSH, TSH-RH, tiroxina, triglicéridos, triiodotironina, ácido úrico y del aclaramiento de creatinina; reducción (interferencia analítica) de transaminasas (ALT), albúmina, fosfatasa alcalina, colesterol, creatina kinasa, lactato deshidrogenasa (LDH) y proteínas totales.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Dosis de 100 – 500 mg/día:

No hay suficiente experiencia clínica con respecto al uso de dosis por encima de 100 mg/día hasta 500 mg/día. Por consiguiente, las recomendaciones descritas a continuación para dosis de 500 mg/día y superiores aplican también para este rango de dosis.

Dosis de 500 mg/día y superiores:

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar de forma adversa al embarazo y/o el desarrollo del embrión/feto. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un incremento del riesgo de abortos y de malformación cardíaca y gastroesofágica después del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas al comienzo del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular se incrementó desde menos del 1%, hasta aproximadamente el 1,5 %. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración de la terapia. En animales, la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandina ha mostrado que produce aumento de la pérdida pre- y post-implantación y de la letalidad embriofetal. Además, se ha notificado aumento en la incidencia de varias malformaciones, incluyendo cardiovascular, en animales a los que se administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo de organogénesis. Durante el primer y segundo trimestre de embarazo, no se debería administrar ácido acetilsalicílico a menos que sea estrictamente necesario. Si se administra ácido acetilsalicílico a una mujer que esté planificando quedarse embarazada, o durante el primer y segundo trimestre del embarazo, la dosis debería ser lo más baja posible y la duración del tratamiento lo más corto posible.

Durante el tercer trimestre de embarazo, debido al uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, el feto puede estar expuesto a:

- Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar).
- Insuficiencia renal, que puede derivar en fallo renal con oligohidroamniosis; la madre y el neonato, al final del embarazo, pueden estar expuestos a:
 - Posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.
 - Inhibición de las contracciones uterinas dando lugar a un retraso o prolongación del parto.

Por consiguiente, ácido acetilsalicílico a dosis de 100 mg/día y mayores está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

Lactancia

El ácido acetilsalicílico pasa a la leche materna, por lo tanto, no se recomienda el uso de ácido acetilsalicílico durante la lactancia.

Fertilidad

No hay información disponible.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios con ácido acetilsalicílico de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

En base a las propiedades farmacodinámicas y a las reacciones adversas de ácido acetilsalicílico, no se espera que tenga influencia alguna sobre la reactividad y la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se agrupan en base a la Clasificación de Órganos del Sistema. Dentro de la clasificación 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).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<p><i>Frecuentes:</i> Aumento de la tendencia a sangrar.</p> <p><i>Raras:</i> Trombocitopenia, granulocitosis, anemia aplásica.</p> <p><i>Frecuencia no conocida:</i> Casos de hemorragia con tiempo de sangrado prolongado tales como epistaxis, sangrado gingival. Los síntomas pueden persistir durante un periodo de 4-8 días tras la interrupción del tratamiento con ácido acetilsalicílico. Como resultado puede haber un incremento del riesgo de hemorragia durante operaciones quirúrgicas. Hemorragia gastrointestinal presente (hematemesis, melena) u oculta, que puede conducir a una anemia con deficiencia de hierro (más común a dosis más altas).</p>
Trastornos del sistema inmunológico	<p><i>Frecuencia no conocida:</i> Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, reacciones anafilácticas, asma o enfermedad respiratoria exacerbada, angioedema, shock).</p>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<p><i>Frecuencia no conocida:</i> Hiperuricemia.</p>
Trastornos del sistema nervioso	<p><i>Frecuencia no conocida:</i> Hemorragia cerebral e intracraneal, cefalea, vértigo, mareos (estos trastornos generalmente son indicativos de una sobredosis).</p>
Trastornos del oído y del laberinto	<p><i>Frecuencia no conocida:</i> Tinnitus, problemas de audición (estos trastornos generalmente son indicativos de una sobredosis).</p>
Trastornos cardíacos	<p><i>Frecuencia no conocida:</i> Se han notificado casos de edema, hipertensión e insuficiencia cardíaca en asociación con AINEs.</p>
Trastornos vasculares	<p><i>Frecuencia no conocida:</i> Sangrado incluyendo hemorragia grave (entre otros hemorragia cerebral y gastrointestinal) y tendencia hemorrágica (epistaxis, sangrado de encías, púrpura, etc.) con un tiempo prolongado de hemorragia, hemorragia postoperatoria. El riesgo de sangrado puede persistir de 4 a 8 días después de la interrupción con ácido acetilsalicílico. El riesgo de hemorragia depende de la dosis.</p> <p><i>Raras:</i> Vasculitis hemorrágica.</p>

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Poco frecuentes:</i> Rinitis, disnea. <i>Raras:</i> Broncoespasmo, ataques de asma.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<i>Raras:</i> Menorragia.
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes:</i> Los más observados fueron: úlcera péptica, hemorragia o perforación gastrointestinal, a veces mortal, especialmente en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4). Tras la administración se notificaron: náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de la colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4). El menos observado fue la gastritis.
Trastornos hepatobiliares	<i>Frecuencia no conocida:</i> Aumento de las enzimas hepáticas, efecto reversible después de la interrupción del tratamiento, daño hepático, principalmente hepatocelular, insuficiencia hepática. Síndrome de Reye (ver sección 4.4).
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Frecuencia no conocida:</i> <i>Urticaria, erupciones cutáneas, reacciones bullosas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Lyell, púrpura, eritema nodoso, eritema multiforme.</i>
Trastornos renales y urinarios	<i>Frecuencia no conocida:</i> Insuficiencia renal.

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 de Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Aunque están involucradas un número considerable de variaciones interindividuales, se puede considerar que la dosis tóxica es de unos 200 mg/kg en adultos y de 100 mg/kg en niños. La dosis letal de ácido acetilsalicílico es 25-30 gramos. Las concentraciones plasmáticas de salicilatos por encima de 300 mg/l indican una intoxicación. Las concentraciones plasmáticas por encima de 500 mg/l en adultos y de 300 mg/l en niños generalmente causan toxicidad grave. El riesgo de una sobredosis es significativo en pacientes de edad avanzada y, especialmente, en niños pequeños (sobredosis terapéutica o intoxicaciones accidentales frecuentes), porque puede ser mortal.

Síntomas

Intoxicaciones crónicas

Síntomas inespecíficos como confusión, deshidratación y acidosis metabólica son indicativos de una sobredosis y se pueden controlar mediante una reducción de la dosis.

Intoxicaciones agudas

Los síntomas están relacionados con un trastorno grave del equilibrio ácido-base. En primer lugar, se produce hiperventilación, lo que produce alcalosis respiratoria. La acidosis respiratoria se presenta debido a la supresión del centro respiratorio. Además, se produce acidosis metabólica como resultado de la presencia de salicilatos.

A menudo, no se observan síntomas en los niños más pequeños hasta que han alcanzado un estadio avanzado de la intoxicación, por lo que generalmente, se encuentran en la fase de acidosis.

Por consiguiente, pueden producirse los siguientes síntomas: vómitos, hiperpnea, tinnitus, pérdida de audición, dolor de cabeza, mareos y letargo, alcalosis respiratoria, acidosis metabólica, coma, convulsiones, hipoglucemia, hipertermia y edema pulmonar. La muerte es causada por fallo del SNC y colapso cardiovascular o paro respiratorio.

Tratamiento de la sobredosis

Si se ha ingerido una dosis tóxica, se requiere el ingreso en un hospital. En caso de intoxicación moderada, se debe intentar la inducción del vómito.

Si esto falla, puede realizarse un lavado gástrico durante la primera hora tras la ingestión de una cantidad sustancial de medicamento. Acto seguido, administrar carbón activado (adsorbente) y sulfato de sodio (laxante).

El carbón activado puede ser administrado como una dosis única (50 g para un adulto, 1 g/kg de peso corporal para un niño de hasta 12 años). Ajustar el equilibrio ácido-base.

Alcalinización de la orina (250 mmol NaHCO₃, durante tres horas) mientras se revisan los niveles de pH de la orina. En el caso de intoxicación grave, se prefiere la hemodiálisis.

Otros síntomas serán tratados sintomáticamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos: inhibidores de la agregación plaquetaria, excepto heparina, ácido acetilsalicílico. Código ATC: B01AC06.

Ácido acetilsalicílico inhibe irreversiblemente la agregación plaquetaria: bloqueando la ciclooxigenasa plaquetaria mediante acetilación, inhibe la síntesis de tromboxano A₂, una sustancia fisiológica activa liberada por las plaquetas y que tendría su papel en las complicaciones de la ateromatosis.

La inhibición de la síntesis de TXA₂ es irreversible, debido a que los trombocitos, que no tienen núcleo, no son capaces (debido a la pérdida de capacidad de sintetizar proteínas) de sintetizar nueva ciclooxigenasa, que ha sido acetilada por ácido acetilsalicílico.

Dosis repetidas de 20 a 325 mg implican una inhibición de la actividad enzimática del 30 al 95%. Debido a la naturaleza irreversible de la unión, el efecto persiste durante el periodo de vida de un trombocito (7- 10 días). El efecto inhibitorio no se agota durante tratamientos prolongados y la actividad enzimática comienza de nuevo gradualmente al renovarse las plaquetas entre 24 y 48 horas después de la interrupción del tratamiento. Ácido acetilsalicílico amplía el tiempo de sangrado en promedio aproximadamente del 50 al 100%, pero pueden observarse variaciones individuales.

Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de ácido acetilsalicílico a dosis bajas sobre la agregación plaquetaria, cuando ambos se administran concomitantemente.

En un estudio, al administrar una dosis única de 400 mg de ibuprofeno en las 8 horas antes o en los 30 minutos después de la liberación inmediata de la dosis de ácido acetilsalicílico (81 mg), se produjo una disminución del efecto de ácido acetilsalicílico sobre la formación de tromboxano o se produjo agregación plaquetaria. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las incertidumbres con respecto a la extrapolación de datos *ex vivo* a la situación clínica implican que no se pueden sacar conclusiones firmes sobre el uso habitual de ibuprofeno, y no se considera probable que haya un efecto clínicamente relevante cuando se utiliza ibuprofeno de forma ocasional.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, la absorción es rápida y completa en el tracto gastrointestinal. El lugar de absorción principal es el intestino delgado proximal, sin embargo, una proporción significativa de la dosis se hidroliza a ácido salicílico, principal metabolito activo del ácido acetilsalicílico, en la pared intestinal durante y después del proceso de absorción. El grado de hidrólisis es dependiente de la tasa de absorción.

Tras la ingesta de ácido acetilsalicílico comprimidos gastrorresistentes los niveles plasmáticos máximos de ácido acetilsalicílico y de ácido salicílico se alcanzan después de unas 5 horas y 6 horas, respectivamente, tras la administración en ayunas. Si los comprimidos se toman con alimento, los niveles plasmáticos máximos se alcanzan aproximadamente, 3 horas más tarde que en ayunas.

Distribución

Ácido acetilsalicílico, así como el principal metabolito ácido salicílico, se unen ampliamente a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, y se distribuyen rápidamente a todo el organismo. El grado de unión a proteínas del ácido salicílico es fuertemente dependiente tanto de la concentración de ácido salicílico como de albúmina. El volumen de distribución del ácido acetilsalicílico es ca. 0,16 l/kg de peso corporal. Ácido salicílico se difunde lentamente en el fluido sinovial, cruza la barrera placentaria y pasa a la leche materna.

Metabolismo o Biotransformación

Ácido acetilsalicílico se metaboliza rápidamente y predominantemente en el hígado a ácido salicílico, con una semivida de 15-30 minutos. Posteriormente, ácido salicílico se convierte principalmente en los metabolitos ácido salicilúrico, glucurónido fenólico salicílico, glucurónido de acilo salicílico, ácido gentísico y ácido gentisúrico.

La cinética de eliminación de ácido salicílico es dependiente de la dosis, porque su metabolismo está limitado por la capacidad enzimática del hígado. Por consiguiente, la semivida de eliminación varía, y es de 2-3 horas tras dosis bajas, 12 horas tras dosis analgésica habitual y 15-30 horas tras dosis terapéuticas altas o intoxicación.

Eliminación

La cinética de eliminación del ácido salicílico depende de la dosis, ya que el metabolismo está limitado por la capacidad enzimática del hígado. Por lo tanto, la semivida de eliminación varía de 2 a 3 horas tras la administración de las dosis más bajas hasta aproximadamente 15 horas tras la administración de dosis más altas. Ácido salicílico y sus metabolitos se excretan de forma predominante a través de los riñones.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de seguridad preclínico de ácido acetilsalicílico está bien documentado.

En estudios experimentales en animales, los salicilatos no han mostrado otro daño a órganos que el daño renal. En estudios con ratas se observaron efectos teratogénicos y fetotoxicidad con ácido acetilsalicílico a dosis maternotóxicas. La relevancia clínica se desconoce ya que las dosis utilizadas en estudios no clínicos son mucho mayores (al menos 7 veces) que las dosis máximas recomendadas en indicaciones cardiovasculares. Ácido acetilsalicílico fue investigado ampliamente con respecto a efectos mutagénicos y

carcinogénicos. Los resultados en conjunto no mostraron signos relevantes de efectos mutagénicos o carcinogénicos en estudios en ratones y ratas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo: Almidón de maíz pregelatinizado sin gluten, polvo de celulosa.

Recubrimiento: Acryl-EZE Clear (93F19255) (copolímero de ácido metacrílico tipo C, talco, macrogol, sílice coloidal anhidra, bicarbonato de sodio y laurilsulfato de sodio).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

4 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C. No refrigerar. Conservar en el embalaje original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC-Al/PVC-PVDC.

Envase con 30 y 500 comprimidos.

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

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5^a planta
08038 - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

77484

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

Fecha de la primera autorización: 30/abril/2013

Fecha de la última renovación: 30/abril/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2020