

FICHA TÉCNICA O RESÚMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ácido acetilsalicílico cinfa 100 mg comprimidos gastroresistentes EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 100 mg de ácido acetilsalicílico.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos gastroresistentes.

ácido acetilsalicílico cinfa 100 mg son comprimidos recubiertos blancos, cilíndricos, biconvexos sin ranura.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Está indicado en la profilaxis secundaria tras un primer evento isquémico coronario o cerebrovascular de:

- Infarto de miocardio
- Angina estable o inestable
- Angioplastia coronaria
- Accidente cerebrovascular no hemorrágico transitorio o permanente
- Reducción de la oclusión del injerto después de realizar un by-pass coronario.

4.2. Posología y forma de administración

Se recomienda administrar de 100 a 300 mg/día. Los comprimidos deben ingerirse con ayuda de algún líquido después de las comidas.

Por su forma galénica de liberación retardada, **ácido acetilsalicílico cinfa** no está indicado en el infarto agudo de miocardio. Sin embargo, si en caso de urgencia debe recurrirse a su utilización, se recomienda triturar el comprimido o bien masticarlo con el fin de acelerar la absorción del ácido acetilsalicílico.

Dosis superiores no han mostrado mayor eficacia y aumentan el número de complicaciones.

4.3. Contraindicaciones

No administrar en caso de:

- Hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, a alguno de los excipientes, a otros salicilatos, a antiinflamatorios no esteroideos o a la tartrazina (reacción cruzada).
- Úlcera gastroduodenal activa, crónica o recurrente; molestias gástricas de repetición.

- Antecedentes de hemorragia o perforación gástrica tras el tratamiento con ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos.
- Asma.
- Enfermedades que cursen con trastornos de la coagulación, principalmente hemofilia o hipoprotrombinemia.
- Insuficiencia renal o hepática grave.
- Pacientes con pólipos nasales asociados a asma que sean inducidos o exacerbados por el ácido acetilsalicílico.
- Niños menores de 16 años con procesos febriles, gripe o varicela, ya que en estos casos la ingesta de ácido acetilsalicílico se ha asociado con la aparición del Síndrome de Reye.
- Tercer trimestre del embarazo a dosis superiores a 100 mg/día.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe evitarse la administración de ácido acetilsalicílico antes o después de una extracción dental o intervención quirúrgica, siendo conveniente suspender su administración una semana antes de dichas intervenciones.

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos se asocia con la aparición de hemorragia, ulceración y perforación del tramo digestivo alto. Estos episodios pueden aparecer en cualquier momento a lo largo del tratamiento, sin síntomas previos y en pacientes sin antecedentes de trastornos gástricos. El riesgo aumenta con la dosis, en pacientes ancianos y en pacientes con antecedentes de úlcera gástrica, especialmente si se complicó con hemorragia o perforación. Se debe advertir de estos riesgos a los pacientes, instruyéndoles de que acudan a su médico en caso de aparición de melenas, hematemesis, astenia acusada o cualquier otro signo o síntoma sugerente de hemorragia gástrica. Si aparece cualquiera de estos episodios, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

Siempre que sea posible deberá evitarse el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias, especialmente digestivas altas, tales como corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes. En el caso de que se juzgue necesario el tratamiento concomitante, éste deberá realizarse con precaución, advirtiendo al paciente de posibles signos y síntomas (melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos) así como la necesidad de interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente al médico. Además, este medicamento deberá administrarse bajo estrecha supervisión médica en caso de:

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Metotrexato: a dosis de 15 mg/semana y superiores: los AINEs disminuyen la secreción 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 altas dosis de metotrexato (ver "Contraindicaciones").

A dosis inferiores a 15 mg/semana, deberá tenerse en cuenta la interacción entre el metotrexato y los AINEs, especialmente en los pacientes con la función renal alterada. En casos en que sea necesario el tratamiento combinado debería monitorizarse el hemograma y la función renal, especialmente los primeros días de tratamiento.

- Ibuprofeno: datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir el efecto del 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 “Propiedades farmacodinámicas”).

- Anticoagulantes, trombolíticos y otros inhibidores de la agregación plaquetaria: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia. Si resulta imposible evitar una asociación de este tipo, se requiere una monitorización cuidadosa del INR (International Normalized Ratio) (ver Apdo. 4.4 Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

- 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.

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia en general y digestiva alta en particular, por lo que deben evitarse en lo posible su uso concomitante.

- Digoxina: los AINEs incrementan los niveles plasmáticos de digoxina que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de digoxina y AINEs. En caso de que su administración simultánea sea necesaria, deben de monitorizarse los niveles plasmáticos de digoxina durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico.

- Antidiabéticos como insulina y sulfonilureas: la administración concomitante del ácido acetilsalicílico a dosis altas con insulina y sulfonilureas aumenta el efecto hipoglucemiante de estas últimas.

- Diuréticos: los AINEs pueden ocasionar un fallo renal agudo, especialmente en pacientes deshidratados. En caso de que se administren de forma simultánea ácido acetilsalicílico y un diurético, es preciso asegurar una hidratación correcta del paciente y monitorizar la función renal al iniciar el tratamiento.

- Corticoides: la administración simultánea de ácido acetilsalicílico con corticoides puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico, por lo que no se recomienda su administración concomitante (ver 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 ser exacerbado en caso de alteración de la función renal. La administración de esta combinación a pacientes ancianos o deshidratados, puede llevar a un fallo renal agudo por acción directa sobre la filtración glomerular. Se recomienda una monitorización de la función renal al iniciar el tratamiento así como una hidratación regular del paciente. Además, esta combinación puede reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, debido a la inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador.

- Ácido valproico: la administración conjunta de ácido valproico y acetilsalicílico produce una disminución de la unión a proteínas plasmáticas y una inhibición del metabolismo de ácido valproico.

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

- Uricosúricos: la administración conjunta de uricosúricos y ácido acetilsalicílico produce, además de una disminución del efecto de estos últimos, una disminución de la excreción del ácido acetilsalicílico alcanzándose niveles plasmáticos más altos.

- Otros antihipertensivos (β -bloqueantes): el tratamiento con AINEs puede disminuir el efecto antihipertensivo de los β -bloqueantes debido a una inhibición de las prostaglandinas con efecto vasodilatador.

- 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- α : el ácido acetilsalicílico disminuye la actividad del interferón- α .
- Litio: se ha demostrado que 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 litio y AINEs. Las concentraciones de litio en sangre deben ser cuidadosamente monitorizadas durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico, en caso de que esta combinación sea necesaria.
- Antiácidos: los antiácidos pueden aumentar la excreción renal de los salicilatos por alcalinización de la orina.
- 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.
- Fenitoína: el ácido acetilsalicílico puede incrementar los niveles plasmáticos de fenitoína.

Interacciones con pruebas de laboratorio:

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

- *Sangre*: aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, colesterol, creatina kinasa, creatinina, digoxina, tiroxina libre, 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-hidroxiindolacético, ácido 4-hidroxi-3-metoxi-mandélico, estrógenos totales y glucosa.

4.6. Embarazo y lactancia

Embarazo:

La inhibición de la síntesis de prostaglandina puede ocasionar efectos adversos durante el embarazo y/o el desarrollo del embrión/feto. Estudios epidemiológicos han demostrado un incremento del riesgo de abortos y malformaciones relacionadas con el uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandina al comienzo del embarazo. Se cree que este riesgo aumenta con la dosis y la duración de la terapia.

No existen datos suficientes que puedan avalar o descartar la asociación entre el uso de ácido acetilsalicílico y un incremento del riesgo de producirse un aborto, ni tampoco sobre la relación entre el uso de ácido acetilsalicílico y las malformaciones, aunque no se puede excluir un aumento del riesgo de gastroschisis.

En un meta-análisis que incluyó un total de 6 estudios de cohortes, 1 estudio controlado aleatorizado y 15 estudios de caso-control (Kozler et al, 2002) sobre la relación entre malformaciones y el tratamiento con ácido acetilsalicílico durante el primer trimestre de embarazo, no se evidenció un aumento significativo del riesgo de malformaciones (odds ratio = 1,33 OR IC 95%: 0,94 - 1,89). El mayor de los estudios de cohortes (Slone, 1976), incluyó aproximadamente 15.000 mujeres embarazadas que habían tomado ácido acetilsalicílico en el primer trimestre del embarazo.

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver “Datos preclínicos de seguridad”). Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, no se debería administrar ácido acetilsalicílico a menos que sea estrictamente necesario. Si se administra ácido acetilsalicílico a mujeres que estén planificando quedarse

embarazadas 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 del embarazo, debido al uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandina, 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 y oligohidramnios.

La madre y el niño, 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, el ácido acetilsalicílico está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

Lactancia:

Los salicilatos y sus metabolitos se excretan a través de la leche materna en pequeñas cantidades.

Debido a que no se han observado efectos adversos en el recién nacido tras el uso ocasional de salicilatos, la interrupción de la lactancia no es normalmente necesaria. Sin embargo, si se toman salicilatos de manera regular o a altas dosis, la lactancia debería ser rápidamente interrumpida.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se han descrito.

4.8. Reacciones adversas

Los efectos adversos del ácido acetilsalicílico son, en general, infrecuentes aunque importantes en algunos casos. En la mayor parte de los casos, los efectos adversos son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al aparato digestivo. El 5-7% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso.

Las reacciones adversas se agrupan por la clasificación de órganos y sistemas del sistema MedDRA. En cada clase de órganos y sistemas las reacciones adversas se clasifican según la frecuencia observada, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1.000, <1/100); raras (>1/10.000, <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas más características son:

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: úlcera gástrica, úlcera duodenal, hemorragia gastrointestinal (melenas, hematemesis), dolor abdominal, dispepsia, náuseas, vómitos.

Trastornos respiratorios:

Frecuentes: espasmo bronquial paroxístico, disnea grave, rinitis, congestión nasal

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Frecuentes: urticaria, erupciones cutáneas, angioedema.

Trastornos de la sangre y sistema linfático:

Frecuentes: hipoprotrombinemia (con dosis altas).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuentes: síndrome de Reye (en menores de 16 años con procesos febriles, gripe o varicela (ver sección 4.3).

Trastornos hepatobiliares:

Poco frecuentes (<1%): hepatitis (particularmente en pacientes con artritis juvenil).

Con dosis superiores a las de este preparado en tratamientos prolongados pueden aparecer:

- *Trastornos generales*: cefalea.
- *Trastornos del sistema nervioso*: mareos.
- *Trastornos psiquiátricos*: confusión.
- *Trastornos del oído y del laberinto*: tinnitus, sordera.
- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*: sudoración.
- *Trastornos renales y urinarios*: 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.

4.9. Sobredosis

Dada la naturaleza del preparado, la posibilidad de una intoxicación accidental es muy reducida. La sintomatología de la sobredosificación incluye cefalea, mareos, zumbido de oídos, visión borrosa, somnolencia, sudoración, respiración rápida, confusión mental, náuseas, vómitos y ocasionalmente diarrea.

El tratamiento es sintomático, incluyendo emésis, lavado gástrico y administración de carbón activado. En casos graves, administración de cantidades adecuadas de líquidos intravenosos. Hemodiálisis en adultos y niños mayores y diálisis peritoneal en lactantes. 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

El ácido acetilsalicílico posee un efecto inhibitor marcado e irreversible de la agregación plaquetaria. La inhibición de la ciclo-oxigenasa se manifiesta de forma especial en las plaquetas, incapaces de sintetizar nuevamente la enzima. Se cree que el ácido acetilsalicílico también ejerce otros efectos inhibitorios sobre las plaquetas.

El ácido acetilsalicílico, como todos los salicilatos, pertenece al grupo de antiinflamatorios/analgésicos no-esteroideos de carácter ácido. El ácido acetilsalicílico, un éster del ácido salicílico, es un compuesto con propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. Su

mecanismo de acción se basa en la inhibición de la ciclo-oxigenasa y, en consecuencia, de los prostanoïdes: prostaglandina E₂, prostaglandina I₂ y tromboxano A₂.

Datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir la agregación plaquetaria del ácido acetilsalicílico a dosis bajas, cuando ambos se administran de manera concomitante. En un estudio, al administrar una dosis única de ibuprofeno 400 mg 8 horas antes o 30 minutos después de la toma de 81 mg ácido acetilsalicílico (en comprimido de liberación inmediata), se observó una disminución del efecto del ácido acetilsalicílico sobre la formación de tromboxano o se produjo agregación plaquetaria. Sin embargo, estos datos tienen limitaciones y existe incertidumbre en cuanto a la extrapolación de los datos *ex vivo* a la situación clínica. Ello implica que no se dispone de conclusiones sólidas sobre el uso regular de ibuprofeno y tampoco existe ningún efecto clínicamente relevante que pueda considerarse asociado al uso ocasional de ibuprofeno.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El recubrimiento entérico del comprimido retrasa la liberación y absorción del ácido acetilsalicílico. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan al cabo de 3-5 horas (concentración total de salicilatos); la biodisponibilidad de los salicilatos es del 80-100%.

El ácido acetilsalicílico se transforma en su principal metabolito activo, el ácido salicílico, durante y después de la absorción. El grupo acetilo del ácido acetilsalicílico comienza a hidrolizarse incluso en su paso a través de la mucosa gastrointestinal, aunque este proceso tiene lugar principalmente en el hígado.

En el ser humano, la unión a las proteínas plasmáticas depende de la concentración. Se han hallado valores de 66-98% para el ácido salicílico. Después de administrar el ácido acetilsalicílico, se detecta ácido salicílico en el líquido cefalorraquídeo y sinovial. El ácido salicílico atraviesa la barrera placentaria y pasa a la leche materna.

La cinética de eliminación del ácido salicílico guarda una íntima relación con la dosis, ya que la capacidad del metabolismo del ácido salicílico está limitada. La semivida de eliminación oscila entre 2 y 20 horas.

Los principales metabolitos son el conjugado del ácido salicílico con la glicina (ácido salicilúrico), los glucurónidos del ácido salicílico (salicilfenol-glucurónido y salicilacetil-glucurónido), y el ácido gentísico y su conjugado con la glicina, producidos por la oxidación del ácido salicílico. El ácido salicílico y sus metabolitos se eliminan, fundamentalmente, por vía renal.

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 µg de ácido salicílico por ml pueden producir síntomas tóxicos, mientras que dosis de 400-500 µg/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

- Núcleo: Celulosa microcristalina (E-460i), almidón de maíz, hidroxipropilcelulosa (E-463), sílice coloidal anhidra, ácido esteárico.

- Recubrimiento: citrato de trietilo (E-1505), monoestearato de glicerol, polisorbato 80 (E-433), simeticona, copolímero del ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) dispersión 30%.

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

ácido acetilsalicílico cinfa 100 mg comprimidos gastroresistentes se acondiciona en blisters de PVDC-PVC/Aluminio de 30 comprimidos y de 500 comprimidos (envase clínico).

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

LABORATORIOS CINFA, S.A.
Olaz-Chipi, 10
Polígono Areta
31620 HUARTE-PAMPLONA (Navarra)- España

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN /RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN
Junio 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO