

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TROMALYT 300 mg cápsulas duras de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada cápsula dura contiene:

Principio activo:

Ácido acetilsalicílico..... 300 mg
(en forma de micropellets de liberación prolongada)

Excipiente(s) con efecto conocido

Sacarosa.....45,52 mg
Almidón de maíz.....11,38 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas de gelatina dura conteniendo micropellets de ácido acetilsalicílico de liberación prolongada.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

TROMALYT está indicado en la profilaxis secundaria tras un primer evento isquémico coronario o cerebro-vascular:

- Infarto de miocardio
- Angina estable o inestable
- Angioplastia coronaria
- Accidente cerebro-vascular 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

Posología

Adultos

Se recomienda administrar 300 mg/ día.

Las cápsulas deben tomarse enteras con ayuda de un poco de líquido, preferentemente durante las comidas. El tratamiento se puede iniciar cualquier día de la semana, debiéndose seguir el orden fijado en los blísters-calendario, hasta finalizar ciclos completos, siempre según criterio médico.

En caso de olvido se puede administrar la cápsula con otra comida del mismo día. Si ya ha transcurrido un día entero, se debe continuar el tratamiento sin que sea necesario administrar la cápsula olvidada.

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

Pacientes de edad avanzada

No es necesario reducir la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal y hepática

No debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 4.3). Puede considerarse un ajuste de la dosis en pacientes con función renal o hepática gravemente reducida

4.3. Contraindicaciones

No administrar en caso de:

- Ulcera 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.
- Hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico o a cualquiera de los componentes de esta especialidad, a otros salicilatos, a antiinflamatorios no esteroideos o a la tartrazina (reacción cruzada).
- 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 febres, 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, no administrar dosis > 100 mg/día durante el tercer trimestre del embarazo
- Insuficiencia cardiaca grave no controlada

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Dado que TROMALYT es una formulación de liberación prolongada, su uso no está recomendado en situaciones agudas.

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 de 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 de 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.

Se han notificado muy raramente reacciones cutáneas graves en asociación con el uso de AINEs, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (ver sección 4.8). Los pacientes parecen tener un mayor riesgo de estas reacciones al principio del tratamiento, el inicio de la reacción se produce en la mayoría de los casos en el primer mes de tratamiento. Debe de interrumpirse la administración de ácido acetilsalicílico si se produce erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Pacientes con insuficiencia renal o perfusión cardiovascular reducida: el ácido acetilsalicílico puede aumentar aún más el riesgo de función renal deteriorada o de insuficiencia renal aguda.

Pacientes con insuficiencia hepática.

El ácido acetilsalicílico reduce la excreción de ácido úrico; que puede desencadenar ataques de gota en pacientes que tienden a tener una baja excreción de ácido úrico. En dosis antirreumáticas el ácido acetilsalicílico tiene un efecto uricosúrico.

Además, este medicamento deberá administrarse bajo estrecha supervisión médica en caso de:

- hipersensibilidad a otros antiinflamatorios/antirreumáticos, en estos pacientes el ácido acetilsalicílico puede inducir broncoespasmos y ataques asmáticos u otras reacciones de hipersensibilidad
- deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- urticaria
- rinitis
- hipertensión arterial

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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. No se debe administrar concomitantemente ácido acetilsalicílico con otros AINEs.
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. 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 (ver sección 5.1).
- **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 Apdo. 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- **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.

- 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.
- Anticoagulantes orales: su administración simultánea 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 (International Normalized Ratio) (ver Apdo. 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 Apdo. 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 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.
- 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.
- Insulina y sulfonilureas: la administración concomitante del ácido acetilsalicílico con insulina y sulfonilureas aumenta el efecto hipoglucemiantes 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 α : el ácido acetilsalicílico disminuye la actividad del interferón- α .
- Alcohol: la administración conjunta de alcohol con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de hemorragia digestiva.

Interacciones farmacocinéticas:

- 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.
- Metotrexato: 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.

También deberá tenerse en cuenta el riesgo de interacción entre el metotrexato y los AINEs en pacientes sometidos a bajas dosis de metotrexato, especialmente aquellos 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.

- Uricosúricos: la administración conjunta de ácido acetilsalicílico y uricosúricos además de una disminución del efecto de estos últimos produce una disminución de la excreción del 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. 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.
- 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 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-hidroxi-indolacético, ácido 4-hidroxi-3-metoxi-mandélico, estrógenos totales y glucosa.

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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Dosis bajas (hasta 100 mg/día inclusive):

Los estudios clínicos indican que dosis de hasta 100 mg/día para uso obstétrico restringido, que requieren un seguimiento especializado, parecen seguras.

Dosis superiores a 100 mg/día y hasta 500 mg/día:

No existe experiencia clínica suficiente en relación con el uso de dosis superiores a 100 mg/día y hasta 500 mg/día. Por lo tanto, las recomendaciones que figuran a continuación para dosis inferiores a 500 mg/día y superiores, se aplican también a este intervalo de dosis.

Dosis de 500 mg/día y superiores:

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de Tromalyt 300 puede causar oligohidramnios resultante por disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y suele ser reversible tras la interrupción.

Además, se han notificado casos de constricción del conducto arterioso tras el tratamiento en el segundo trimestre, que en la mayoría de los casos se resolvieron tras la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, durante el primer y segundo trimestre del embarazo, Tromalyt 300 no debe de administrarse a menos que sea claramente necesario. Si Tromalyt 300 es utilizado por una mujer que intenta concebir, o durante el primer y segundo trimestre del embarazo, la dosis debe mantenerse tan baja como sea posible y la duración del tratamiento tan corta como sea posible.

Debe considerarse el control prenatal de oligohidramnios y de la constricción del conducto arterioso, tras la exposición a Tromalyt 300 mg durante varios días a partir de la semana 20 de gestación.. Se debe de interrumpir el tratamiento con Tromalyt 300 mg si se detecta oligohidramnios o constricción del conducto arterioso.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (constricción/cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar);
- disfunción renal (véase más arriba);

exponer a la madre y al neonato, al final del embarazo, a:

- posible prolongación del tiempo de hemorragia, efecto antiagregante que puede producirse incluso a dosis muy bajas;
- inhibición de las contracciones uterinas que provoca un retraso o una prolongación del parto.

En consecuencia, el ácido acetilsalicílico a dosis superiores a 100 mg/día está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3). Las dosis iguales o superiores a 100 mg/día sólo pueden utilizarse bajo estricto control obstétrico.

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

Lactancia

Se excreta a través de la leche materna, por lo que no se recomienda su utilización durante el período de lactancia debido al riesgo de que se produzcan en el niño efectos adversos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

A pesar de que la administración de ácido acetilsalicílico en dosis altas puede dar lugar a efectos secundarios tales como torpor, mareo o indisposición, dada la reducida cantidad de ácido acetilsalicílico administrada con este preparado, no es de esperar la aparición de tales efectos.

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 enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: - hipoprotrombinemia (con dosis altas).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: - espasmo bronquial paroxístico, disnea grave, rinitis.

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: - urticaria, erupciones cutáneas, angioedema.

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: síndrome de Reye (en menores de 16 años con procesos febriles, gripe o varicela. Ver Apdo. 4.3).

Trastornos hepatobiliares : - hepatitis (particularmente en pacientes con artritis juvenil).

Frecuencia no conocida

Hemorragia incluyendo hemorragias graves (ej. Hemorragia cerebral)

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	- cefalea
Trastornos del sistema nervioso:	- mareos
Trastornos psiquiátricos:	- confusión
Trastornos del oído y del laberinto:	- tinnitus, sordera
Trastornos de la piel y 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.

Trastornos del sistema inmunológico

En pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos pueden producirse reacciones anafilácticas o anafilactoides (incluyendo asma por la aspirina o enfermedad respiratoria exacerbada por la aspirina, angioedema). Esto también podría suceder en pacientes que no han demostrado previamente hipersensibilidad a estos fármacos.

Trastornos del sistema nervioso

Hemorragia cerebral e intracraneal.

Mareos, dolor de cabeza

Trastornos cardíacos

Edema, hipertensión y fallo cardíaco.

Trastornos vasculares:

Sangrado, incluyendo hemorragia grave (hemorragia cerebral y hemorragia gastrointestinal) y tendencia hemorrágica (epistaxis, sangrado de las encías, púrpura, etc.) con hemorragia prolongada, hemorragia posterior al procedimiento.

Trastornos gastrointestinales

Diarrea, flatulencia, exacerbación de la colitis y enfermedad de Crohn y gastritis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

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. Sobre dosis

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 emesis, 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 por lo menos durante 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: Antiagregantes plaquetarios (excl. heparina), código ATC: B01AC

El ácido acetilsalicílico posee un efecto inhibidor 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-oxygenasa y, en consecuencia, de los prostanoïdes: prostaglandina E2, prostaglandina I2 y tromboxano A2.

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, implican 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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras los estudios farmacocinéticos realizados con esta especialidad, (cápsulas con ácido acetilsalicílico en forma de micropellets de liberación prolongada) la T_{max} del ácido acetilsalicílico es de 4 horas y la C_{max} es de 0,43 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Este preparado da lugar a concentraciones plasmáticas de ácido acetilsalicílico más bajas y más tardías que otros preparados de AAS de liberación normal.

El fundamento de una forma galénica de liberación prolongada de AAS es asegurar que en la circulación sistémica, tras el primer paso hepático, haya suficiente cantidad de AS para que compita con el AAS por la ciclooxigenasa vascular. De esta forma se consigue una eficaz inhibición del tromboxano (proagregante y aterógeno), evitando la inhibición de la prostaciclin (antiagregante y antiaterógeno). En los estudios realizados con las diferentes presentaciones de AAS de liberación prolongada, en voluntarios sanos y mediante aplicación única y repetida durante 15 días, se ha demostrado que se consigue una inhibición de la agregación plaquetaria en sangre total, con un perfil de comportamiento similar al AAS de liberación normal pero respetando significativamente la síntesis de protaciclin e incrementando la producción de óxido nítrico.

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 hombre, 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 salicilacetilglucurónido), 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

Núcleos inertes: Almidón de maíz y Sacarosa 20:80

Recubrimiento: Copovidona (Kollidon VA-64), Eudragit L, Etilcelulosa y Triacetina. Componentes de las cápsulas: gelatina, eritrosina, indigotina, bióxido de titanio.

6.2. Incompatibilidades

No aplicable

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters de PVC/Aluminio conteniendo 28 cápsulas, en 4 blísters-calendario con 7 cápsulas cada uno.

Envase clínico conteniendo 500 cápsulas.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublín 15
Dublín
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Reg.: 58791

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

27 de Julio de 1990 / 27 de Julio de 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2025