



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-50716940-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-50716940-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ASPIRINA PREVENT ME / ÁCIDO ACETILSALICÍLICO MICROENCAPSULADO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / ÁCIDO ACETILSALICÍLICO MICROENCAPSULADO 103 mg; aprobada por Certificado N° 33.575.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BAYER S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada

ASPIRINA PREVENT ME / ÁCIDO ACETILSALICÍLICO MICROENCAPSULADO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / ÁCIDO ACETILSALICÍLICO MICROENCAPSULADO 103 mg; el nuevo proyecto de rótulo obrante en el documento IF-2020-73992115-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-73992438-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-73992279-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 33.575, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-50716940-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.11.27 10:41:35 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.27 10:41:55 -03:00

PROYECTO DE ROTULO

ASPIRINA PREVENT M.E.®

ACIDO ACETILSALICÍLICO MICROENCAPSULADO 100 mg

Venta bajo receta

Industria Argentina

30 / 50 / 60 comprimidos.

FÓRMULA

Cada comprimido contiene:

Acido acetilsalicílico microencapsulado 103 mg

en un excipiente de carboximetilcelulosa, almidón de maíz y ácido silícico coloidal.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

Este medicamento no debe utilizarse luego de la fecha de vencimiento.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Guardar en lugar seco y mantener a temperatura ambiente menor a 30°C.

®Marca registrada de Bayer A.G., Alemania.

Fabricado, en calle 8 entre 3 y 5, y Calle 3 y Del canal, Parque Industrial Pilar, Pcia. de Buenos Aires por Bayer S.A., Ricardo Gutiérrez 3652, (B1605EHD), Munro, Bs. As., Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 33575.

Lote:

Fecha de vencimiento:



CASARO Veronica Alicia
CUIL 27226564611



FABRIZIO Silvia Marta
CUIL 23185977854

Aspirina Prevent ME – CCDS 07+08

Página 21 de 21



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-50716940 ROT SEC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.10.30 17:12:27 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.30 17:12:28 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

ASPIRINA PREVENT M.E.®

ACIDO ACETILSALICÍLICO MICROENCAPSULADO 100 mg

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada comprimido contiene:

Acido acetilsalicílico microencapsulado 103 mg
en un excipiente de carboximetilcelulosa, almidón de maíz y ácido silícico coloidal.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo heparina

Código ATC: B01AC06

INDICACIONES

ASPIRINA PREVENT M.E. está indicada para los siguientes usos:

- Reducción del riesgo de mortalidad en pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio.
- Reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio.
- Reducción del riesgo de un primer episodio de infarto de miocardio en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, p.ej. diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertensión, obesidad, fumadores, tercera edad.
- Prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares.
- Reducción de riesgo de ataques isquémicos transitorios (AIT) y accidentes cerebrovasculares en pacientes con AIT.
- Reducción de riesgo de morbilidad y muerte en pacientes con angina de pecho estable o inestable.
- Prevención de tromboembolias luego de una cirugía vascular o intervenciones, p.ej. PTCA, endarterectomía carotídea, derivaciones arteriovenosas.
- Profilaxis de trombosis venosas profundas y embolias pulmonares luego de inmobilizaciones prolongadas, p. ej. luego de cirugías mayores.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas:

El ácido acetilsalicílico pertenece al grupo de los fármacos antiinflamatorios no esteroides (*AINES*) con propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias.

El ácido acetilsalicílico inhibe la agregación plaquetaria por bloqueo de la síntesis de tromboxano A2 en las plaquetas. Su mecanismo de acción se basa en una inhibición irreversible de la ciclooxigenasa (COX-1). Este efecto inhibitorio es especialmente pronunciado en las plaquetas debido a que las éstas son incapaces de resintetizar esta enzima. El ácido acetilsalicílico puede también tener otros efectos inhibidores sobre las plaquetas. Por lo tanto se lo puede utilizar para varias indicaciones vasculares.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción: Luego de la administración oral, el ácido acetilsalicílico es absorbido rápido y totalmente en el tracto gastrointestinal.

Durante y luego de la absorción el ácido acetilsalicílico es convertido en su metabolito principal: el ácido salicílico.

Debido al principio de la formulación resistente al ácido de Aspirina Prevent ME, el ácido acetilsalicílico no es liberado en el estómago, sino en un medio alcalino en el intestino. Por lo tanto, la $C_{máx}$ del ácido acetilsalicílico se alcanza 2-7 horas después de la administración de los comprimidos gastrorresistentes, es decir, se retrasa en comparación con los comprimidos de liberación inmediata.

La ingesta simultánea de alimento causa una absorción retrasada pero completa del ácido acetilsalicílico, implicando que esta tasa de absorción, pero no el grado de absorción, es alterada por el alimento. Debido a la relación mecánica entre la exposición plasmática total del ácido acetilsalicílico y su efecto inhibitorio sobre la agregación plaquetaria, el retraso en la absorción de los comprimidos gastrorresistentes de Aspirina Prevent ME no se considera relevante para la terapia crónica con dosis bajas de Aspirina Prevent ME a fin de alcanzar una inhibición adecuada de la agregación plaquetaria. Sin embargo, para poder asegurar la gastrorresistencia benéfica de la formulación, los comprimidos gastrorresistentes de Aspirina Prevent ME deben ser tomados preferentemente (30 minutos o más) antes de los alimentos, con abundante agua (ver “Dosis y método de administración”).

Distribución: El ácido acetilsalicílico y el ácido salicílico se unen ampliamente a las proteínas plasmáticas y se distribuyen rápidamente por todo el organismo. El ácido salicílico pasa a leche materna y atraviesa la placenta (ver “Fertilidad, embarazo y lactancia”).

Metabolismo / Biotransformación: El ácido acetilsalicílico se convierte en su principal metabolito, el ácido salicílico. El grupo acetilo del ácido acetilsalicílico empieza a separarse hidrolíticamente durante el paso a través de la mucosa intestinal, pero este proceso ocurre principalmente en el hígado. El principal metabolito, el ácido salicílico es eliminado principalmente por metabolización hepática; los metabolitos incluyen ácido salicílico, glucurónido salicil-fenólico, salicilacil-glucurónido, ácido gentísico y ácido gentísúrico.

Eliminación / Excreción / Linealidad: La cinética de eliminación del ácido salicílico es dosis dependiente; así como también se encuentra limitado por la capacidad de las enzimas hepáticas.

Por ello, la vida media de eliminación varía desde las 2 a 3 hs a bajas dosis hasta aproximadamente las 15 hs con altas dosis. El ácido salicílico y sus metabolitos son excretados principalmente por vía renal. Los datos farmacocinéticos disponibles sobre el ácido acetilsalicílico no indican una desviación clínicamente significativa de la proporcionalidad relacionada con la dosis en el rango de dosis de 100 mg a 500 mg.

Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de seguridad preclínica del ácido acetilsalicílico se encuentra bien documentado.

En estudios con animales, los salicilatos han causado daño renal a dosis altas, pero ninguna otra lesión orgánica.

El efecto mutagénico del ácido acetilsalicílico ha sido ampliamente estudiado *in vitro* e *in vivo*; no se ha encontrado ninguna evidencia relevante de un posible efecto mutágeno. Lo mismo ocurre con los estudios de carcinogenicidad.

Los salicilatos han mostrado efectos teratogénicos en estudios con animales de diferentes especies.

Se han informado trastornos de implantación, efectos embriotóxicos y fetotóxicos y la disminución de la capacidad de aprendizaje en los hijos después de la exposición prenatal.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Forma de administración oral.

La dosis debe adaptarse en forma individual según la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente.

Salvo otra indicación médica, se recomienda en adultos la siguiente dosificación:

- *Para reducir el riesgo de mortalidad en pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio:* dosis inicial es de 200 a 300 mg administrada tan pronto como se sospeche el IM. La dosis de mantenimiento es de 200 a 300 mg todos los días hasta 30 días posterior al infarto. Luego de los 30 días deberá evaluarse la posibilidad de continuar con el tratamiento para evitar un nuevo infarto de miocardio. En caso de utilizarse en esta indicación, la aspirina con recubrimiento gastrorresistente, deberá triturarse o masticarse para lograr una absorción más rápida.
- *Para reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, para prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares; para reducir el riesgo de ataques isquémicos transitorios (AIT); para reducir el riesgo de morbilidad y muerte en pacientes con angina de pecho estable o inestable; para prevención de tromboembolias luego de una cirugía vascular o intervenciones:* 100 a 300 mg por día.
- *para reducir el riesgo de un primer episodio de infarto de miocardio en pacientes con factores de riesgo cardiovascular y para profilaxis de trombosis venosas profundas y embolias*

pulmonares luego de inmobilizaciones prolongadas: 100 a 200 mg por día o 300 mg cada día por medio.

Los comprimidos deben ser consumidos preferentemente por lo menos 30 minutos antes de las comidas con abundante agua.

Para conservar la característica de gastrorresistencia, el comprimido no deberá triturarse, romperse o masticarse, salvo la dosis inicial en caso de infarto agudo de miocardio.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos: La seguridad y eficacia de Aspirina Prevent ME en niños menores de 18 años de edad no ha sido establecida. No hay datos disponibles. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Aspirina Prevent ME en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

Pacientes con insuficiencia hepática: Aspirina Prevent ME está contraindicada en los pacientes con insuficiencia hepática severa. Aspirina Prevent ME debe ser utilizada con precaución especial en los pacientes con disfunción hepática.

Pacientes con insuficiencia renal: Aspirina Prevent ME está contraindicada en los pacientes con insuficiencia renal severa. Aspirina Prevent ME debe ser utilizada con especial precaución en los pacientes con disfunción renal debido a que el ácido acetilsalicílico puede aumentar aún más el riesgo de disfunción renal e insuficiencia renal aguda.

CONTRAINDICACIONES

- Úlcera gastrointestinal aguda
- Diátesis hemorrágica.
- Hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, a salicilatos, o a algún otro componente de este producto (ver: "Composición").
- Antecedentes de asma inducido por la administración de salicilatos o sustancias con una acción similar, en especial drogas antiinflamatorias no esteroideas.
- Combinación con metotrexate en dosis de 15 mg por semana o más (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").
- Último trimestre de embarazo (ver: "Fertilidad, Embarazo y Lactancia").
- Insuficiencia renal severa.
- Insuficiencia hepática severa.
- Insuficiencia cardíaca severa.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

El ácido acetilsalicílico debe usarse con especial precaución en los casos siguientes:

- **Hipersensibilidad** a los fármacos analgésicos y a agentes antiinflamatorios / antirreumáticos y en presencia de otras alergias: en pacientes con fiebre de heno, múltiples

pólipos nasales, asma bronquial o enfermedades respiratorias crónicas, el ácido acetilsalicílico puede precipitar un broncoespasmo e inducir ataques de asma u otras reacciones de hipersensibilidad (reacciones cutáneas, prurito, urticaria).

- **Debido al efecto inhibitorio sobre la agregación plaquetaria** que persiste por varios días luego de su administración, el ácido acetilsalicílico tiende a aumentar las hemorragias durante y luego de operaciones quirúrgicas (incluyendo cirugías menores, p.ej. extracciones dentales). El paciente debe consultar con su médico acerca del uso de ácido acetilsalicílico.
- **Tratamiento conjunto con anticoagulantes** (ver: “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).
- **El metamizol y algunos AINES, como el ibuprofeno y el naproxeno pueden atenuar el efecto inhibitorio del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria.** Se debe aconsejar a los pacientes para que informen al médico cuando esté bajo terapia con ácido acetilsalicílico y planean tomar metamizol o AINES.
- **En pacientes que sufren de graves deficiencias de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD),** el ácido acetilsalicílico puede inducir hemólisis o anemia hemolítica. Los factores que pueden aumentar el riesgo de hemólisis son, por ejemplo dosis altas, fiebre o infecciones agudas.
- **A dosis bajas, el ácido acetilsalicílico reduce la excreción del ácido úrico.** Esto puede favorecer la aparición de gota en pacientes predispuestos.
- **Antecedentes de úlcera gastrointestinal** incluyendo úlceras crónicas o recurrentes o antecedentes de hemorragias gastrointestinales.
- **Daño de función renal.** Los pacientes con insuficiencia renal o en pacientes con trastornos en la circulación cardiovascular (por ejemplo, la enfermedad vascular renal, insuficiencia cardíaca congestiva, depleción de volumen, cirugía mayor, sepsis o grandes eventos hemorrágicos) el ácido acetilsalicílico puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal y falla renal aguda.
- **Alteración de la función hepática.**
- **Los productos medicinales que contengan ácido acetilsalicílico / aspirina no deben ser utilizados en niños y adolescentes menores de 16 años que tengan enfermedades virales,** con o sin fiebre, sin consultar al médico. Existe el riesgo de que ciertas enfermedades virales, como ser influenza A, B y varicela puedan provocar el síndrome de Reyé, una patología rara pero severa que requiere una intervención médica inmediata. El riesgo puede aumentar si el ácido acetilsalicílico se administra concomitantemente; sin embargo, no se ha demostrado ninguna relación causal. Los vómitos persistentes pueden ser un signo del Síndrome de Reyé.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Interacciones contraindicadas:

Metotrexate: usado a dosis de 15 mg o más por semana. Hay un incremento en la toxicidad hematológica de metotrexate (los agentes antiinflamatorios en general disminuyen el clearance renal de metotrexate y los salicilatos provocan un desplazamiento del metotrexate de su unión a las proteínas plasmáticas).

Combinaciones que requieren precauciones para el uso:

Metotrexate: usado con dosis menores de 15 mg por semana. Hay un incremento en la toxicidad hematológica de metotrexate (los agentes antiinflamatorios en general disminuyen el clearance renal de metotrexate y los salicilatos provocan un desplazamiento del metotrexate de su unión a las proteínas plasmáticas).

Metamizol y AINES: la administración concurrente (el mismo día) de metamizol y algunos AINES, tales como el ibuprofeno y el naproxeno, pueden atenuar la inhibición irreversible de la función plaquetaria inducida por el ácido acetilsalicílico. La relevancia clínica de estas interacciones no se conoce. El tratamiento con metamizol y ciertos AINES, tales como ibuprofeno o el naproxeno en pacientes con alto riesgo cardiovascular limita el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico.

Anticoagulantes, trombolíticos/otros inhibidores de la agregación plaquetaria/hemostasis: se incrementa el riesgo de hemorragias.

Uricosúricos, tales como benzbromarone, probenecid: disminución del efecto uricosúrico (por competencia con la eliminación tubular renal del ácido úrico).

Otros antiinflamatorios no esteroideos más salicilatos en dosis altas: debido a efecto sinérgico existe un mayor riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales.

Inhibidores Selectivos de Recaptación de Serotonina (ISRS): debido a un posible efecto sinérgico existe un mayor riesgo de hemorragias gastrointestinales altas.

Digoxina: aumenta la concentración de digoxina debido a una disminución de la excreción renal.

Antidiabéticos, p. ej. insulina, sulfonilureas: altas dosis de ácido acetilsalicílico provocan un incremento de los efectos hipoglucémicos debido a la acción hipoglucémica del ácido acetilsalicílico y el desplazamiento de la sulfonilurea de su unión a las proteínas plasmáticas.

Diuréticos en combinación con el ácido acetilsalicílico en dosis altas: disminución de la filtración glomerular por disminución de la síntesis renal de prostaglandinas.

Glucocorticoides sistémicos, excepto hidrocortisona utilizados como terapia de reemplazo en la enfermedad de Addison: debido al aumento de la eliminación de salicilatos por los corticoides se registran bajos niveles de salicilatos durante el tratamiento con corticoides y existe un riesgo de sobredosis por salicilatos cuando el tratamiento es interrumpido.

Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA) más salicilatos en dosis altas: disminución de la filtración glomerular por inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras. Además disminución del efecto antihipertensivo.

Ácido Valproico: aumento de la toxicidad del ácido valproico debido a un desplazamiento de los sitios de unión a las proteínas.

Alcohol: se aumenta el daño a la mucosa gastrointestinal y el tiempo de sangrado debido al efecto aditivo del ácido salicílico y el alcohol.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA:

Embarazo: La inhibición de la síntesis de las prostaglandinas puede afectar adversamente al embarazo y/o al desarrollo embrionario. En algunos estudios epidemiológicos se ha asociado el uso de salicilatos durante los primeros meses de embarazo con un aumento en el riesgo de abortos espontáneos y malformaciones.

Se estima que el riesgo es mayor con el aumento de la dosis y con la duración de la terapia. Según los datos disponibles no hay evidencia que la administración de ácido acetilsalicílico esté relacionada con el aumento del riesgo de abortos espontáneos. Los datos epidemiológicos disponibles para el ácido acetilsalicílico respecto a malformaciones no son consistentes pero no puede excluirse que exista un mayor riesgo de gastrosquisis. Un estudio prospectivo con exposición durante el embarazo temprano (mes 1 a 4) de aproximadamente 14.800 madres/hijos no han mostrado incremento alguno en el índice de malformaciones.

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

Los salicilatos deben ser tomados durante el primer y segundo trimestre de embarazo sólo luego de evaluar estrictamente los riesgos y beneficios de su administración.

Si se administra medicación conteniendo ácido acetilsalicílico a mujeres que intentan concebir o durante el primer o segundo trimestre de embarazo la dosis debiera ser tan baja y la duración del tratamiento tan corta como sea posible.

La administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas en los últimos tres meses de gestación puede exponer al feto a toxicidad cardiopulmonar con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar; a una disfunción renal con progresión a una falla renal con oligo-hidroamniosis y, a la madre e hijo (al final de la gestación) a una posible prolongación del tiempo de sangrado debido al efecto antiagregante que puede ocurrir incluso a muy bajas dosis; a una inhibición de las contracciones uterinas que pueden provocar un atraso o prolongación del trabajo de parto. En consecuencia, el ácido acetilsalicílico está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

Lactancia: Los salicilatos y sus metabolitos pasan a leche materna en pequeñas cantidades. Dado que no se han observado efectos adversos en el niño luego de un uso ocasional no será necesario interrumpir el amamantamiento. Sin embargo ante una administración regular o de altas dosis deberá discontinuarse la alimentación por pecho.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:

No se han observado efectos hasta el momento.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) enumeradas a continuación se basan en informes espontáneos postcomercialización con todas las formulaciones de aspirina y los ensayos clínicos con aspirina como fármaco del estudio. El cálculo de la frecuencia se fundamenta en datos de la rama de tratamiento con aspirina en el estudio ARRIVE únicamente.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de RAM informadas con aspirina se resumen en la tabla que se presenta a continuación. Los agrupamientos de frecuencia se definen según la siguiente convención:

frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),

poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$),

raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)

Las RAM identificadas únicamente durante la vigilancia posterior a la comercialización, y para las que no se puede estimar una frecuencia, se incluyen en la categoría “desconocidas”.

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento (RAM) informadas en ARRIVE* o durante la vigilancia posterior a la comercialización en pacientes tratados con Aspirina Prevent

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocidas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia ferropénica ^a	Anemia hemorrágica	Hemólisis ^b , Anemia hemolítica ^b
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad, Hipersensibilidad a los fármacos, Edema alérgico y angioedema	Reacción anafiláctica	Shock anafiláctico
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Hemorragia cerebral e intracraneal ^c		
Trastornos del oído y oído interno	Acúfenos			

Trastornos cardiacos				Dificultad cardiorrespiratoria ^d
Trastornos vasculares		Hematoma	Hemorragia, Hemorragia muscular	Hemorragia por procedimiento médico
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Epistaxis, Rinitis	Congestión nasal		Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia, Dolor gastrointestinal, Dolor abdominal, Inflamación gastrointestinal, Hemorragia gastrointestinal ^c	Sangrado gingival, Erosión y úlcera gastrointestinal	Perforación de úlcera gastrointestinal	
Trastornos hepatobiliares		Insuficiencia hepática	Elevación de la transaminasa	
Trastornos cutáneos y subcutáneos	Erupción, Prurito	Urticaria		
Trastornos renales y urinarios	Hemorragia urogenital		Insuficiencia renal ^e , Insuficiencia renal aguda ^e	
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento	Consultar la sección de sobredosis			

* ARRIVE es un ensayo clínico patrocinado por Bayer con 6270 sujetos en la rama de tratamiento con aspirina, 100 mg, y 6276 sujetos en la rama de tratamiento con placebo. La mediana de la duración de la exposición a la aspirina fue de 5,0 años, con un rango de 0 a 7 años.

^a En el contexto del sangrado.

^b En el contexto de diversas formas de déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).

^c Se informaron casos potencialmente mortales/mortales en ASA y placebo con la misma frecuencia, <0,1%.

^d En el contexto de las reacciones alérgicas graves.

^e En pacientes con insuficiencia renal o circulación cardiovascular deteriorada preexistentes.

SOBREDOSIFICACIÓN

Toxicidad por salicilato: (>100 mg/kg/día durante más de 2 días pueden provocar toxicidad) pueden ser provocadas por sobredosificación terapéutica, crónica y por intoxicaciones agudas (sobredosis) que pueden llegar a ser fatales, desde ingestiones accidentales en niños hasta intoxicaciones incidentales.

La **intoxicación crónica** de salicilato puede ser insidiosa con signos y síntomas no específicos. La intoxicación crónica leve con salicilato ocurre generalmente solo luego de dosis repetidas altas. Los síntomas incluyen vértigo, mareos, tinnitus, sordera, transpiración, náusea y vómitos, cefalea y confusión que pueden ser controlados reduciendo la dosis. Tinnitus puede ocurrir con concentraciones en plasma de 150 a 300 microgramos/ml. Reacciones más severas pueden ocurrir a concentraciones superiores de 300 microgramos/ml.

La principal característica de la **intoxicación aguda** son las alteraciones severas del equilibrio ácido-base que pueden variar según la edad y el grado de intoxicación. La manifestación más común en un niño es la acidosis metabólica. La severidad de la intoxicación no puede ser estimada solo por la concentración en plasma. La absorción del ácido salicílico puede estar disminuida debido a la disminución del vaciamiento gástrico, a la formación de concreciones en el estómago o como resultado de la ingestión de preparados gastrorresistentes. El manejo de las intoxicaciones por ácido salicílico se efectúa de acuerdo al tiempo transcurrido, al grado de intoxicación y a los síntomas clínicos que se presenten y según las técnicas estándar de manejo de las intoxicaciones. Las medidas más usadas son aquellas que aceleran la excreción de la droga, así como también la restitución de los electrolitos y el metabolismo ácido-base.

Debido a la complejidad de los efectos fisiopatológicos de la intoxicación por salicilato se pueden mencionar las siguientes observaciones de signos/síntomas y reportes de estudios:

Signos y síntomas	Observaciones de Estudios	Medidas terapéuticas
Intoxicación leve a moderada		Lavado gástrico, administración repetida de carbón activado, diuresis alcalina forzada.
Taquipnea, hiperventilación, alcalosis respiratoria	Alcalemia, alcaluria	Manejo hídrico y de electrolitos
Diaforesis		
Náusea, vómitos		
Intoxicación moderada a severa		Lavado gástrico, administración repetida de carbón activado, diuresis alcalina forzada. hemodiálisis en casos severos
Alcalosis respiratoria con acidosis metabólica.	Acidemia, aciduria	Manejo hídrico y de electrolitos
Hiperpirexia		Manejo hídrico y de electrolitos
Respiratorio: desde hiperventilación, edema pulmonar no cardiogénico hasta paro respiratorio, asfixia		
Cardiovascular: desde arritmias, hipotensión hasta paro cardiovascular.	p.ej.: alteración de la presión arterial, alteración del ECG	
Perdida de fluidos y electrolitos: deshidratación, oliguria a falla renal.	p.ej.: hipopotasemia, hipernatremia, hiponatremia, función renal alterada.	Manejo hídrico y de electrolitos
Deterioro del metabolismo de la glucosa, cetosis	Hiperglucemia, hipoglucemia (especialmente en niños) Valores cetónicos aumentados	
Tinnitus, sordera		
Gastrointestinal: Sangrado GI		

Hematológico: desde inhibición de la agregación plaquetaria hasta coagulopatía	p.ej.: prolongación PT, hipoprotrombinemia	
Neurológicos: encefalopatía tóxica y depresión del SNC con manifestaciones desde letargia, confusión hasta coma y convulsiones.		

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas – Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
- Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

PRESENTACIONES

Envases con 20, 30, 50 y 60 comprimidos

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar los comprimidos en el envase original.

Guardar en lugar seco y mantener a temperatura ambiente menor a 30°C.

®Marca registrada de Bayer A.G., Alemania.

Fabricado, en calle 8 entre 3 y 5, y Calle 3 y Del canal, Parque Industrial Pilar, Pcia. de Buenos Aires, por Bayer S.A., Ricardo Gutiérrez 3652, (B1605EHD), Munro, Bs. As., Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 33575.

Versión: CCDS 07 + 08

Fecha de última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-50716940 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.10.30 17:13:14 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.30 17:13:15 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

ASPIRINA PREVENT M.E.®

ACIDO ACETILSALICÍLICO MICROENCAPSULADO 100 mg

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada comprimido contiene:

Acido acetilsalicílico microencapsulado 103 mg
en un excipiente de carboximetilcelulosa, almidón de maíz y ácido silícico coloidal.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo heparina

Código ATC: B01AC06

INDICACIONES

ASPIRINA PREVENT M.E. está indicada para los siguientes usos:

- Reducción del riesgo de mortalidad en pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio.
- Reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio.
- Reducción del riesgo de un primer episodio de infarto de miocardio en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, p.ej. diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertensión, obesidad, fumadores, tercera edad.
- Prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares.
- Reducción de riesgo de ataques isquémicos transitorios (AIT) y accidentes cerebrovasculares en pacientes con AIT.
- Reducción de riesgo de morbilidad y muerte en pacientes con angina de pecho estable o inestable.
- Prevención de tromboembolias luego de una cirugía vascular o intervenciones, p.ej. PTCA, endarterectomía carotídea, derivaciones arteriovenosas.
- Profilaxis de trombosis venosas profundas y embolias pulmonares luego de inmobilizaciones prolongadas, p. ej. luego de cirugías mayores.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas:

El ácido acetilsalicílico pertenece al grupo de los fármacos antiinflamatorios no esteroides (*AINES*) con propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias.

El ácido acetilsalicílico inhibe la agregación plaquetaria por bloqueo de la síntesis de tromboxano A2 en las plaquetas. Su mecanismo de acción se basa en una inhibición irreversible de la ciclooxigenasa (COX-1). Este efecto inhibitorio es especialmente pronunciado en las plaquetas debido a que las éstas son incapaces de resintetizar esta enzima. El ácido acetilsalicílico puede también tener otros efectos inhibidores sobre las plaquetas. Por lo tanto se lo puede utilizar para varias indicaciones vasculares.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción: Luego de la administración oral, el ácido acetilsalicílico es absorbido rápido y totalmente en el tracto gastrointestinal.

Durante y luego de la absorción el ácido acetilsalicílico es convertido en su metabolito principal: el ácido salicílico.

Debido al principio de la formulación resistente al ácido de Aspirina Prevent ME, el ácido acetilsalicílico no es liberado en el estómago, sino en un medio alcalino en el intestino. Por lo tanto, la $C_{máx}$ del ácido acetilsalicílico se alcanza 2-7 horas después de la administración de los comprimidos gastrorresistentes, es decir, se retrasa en comparación con los comprimidos de liberación inmediata.

La ingesta simultánea de alimento causa una absorción retrasada pero completa del ácido acetilsalicílico, implicando que esta tasa de absorción, pero no el grado de absorción, es alterada por el alimento. Debido a la relación mecánica entre la exposición plasmática total del ácido acetilsalicílico y su efecto inhibitorio sobre la agregación plaquetaria, el retraso en la absorción de los comprimidos gastrorresistentes de Aspirina Prevent ME no se considera relevante para la terapia crónica con dosis bajas de Aspirina Prevent ME a fin de alcanzar una inhibición adecuada de la agregación plaquetaria. Sin embargo, para poder asegurar la gastrorresistencia benéfica de la formulación, los comprimidos gastrorresistentes de Aspirina Prevent ME deben ser tomados preferentemente (30 minutos o más) antes de los alimentos, con abundante agua (ver “Dosis y método de administración”).

Distribución: El ácido acetilsalicílico y el ácido salicílico se unen ampliamente a las proteínas plasmáticas y se distribuyen rápidamente por todo el organismo. El ácido salicílico pasa a leche materna y atraviesa la placenta (ver “Fertilidad, embarazo y lactancia”).

Metabolismo / Biotransformación: El ácido acetilsalicílico se convierte en su principal metabolito, el ácido salicílico. El grupo acetilo del ácido acetilsalicílico empieza a separarse hidrolíticamente durante el paso a través de la mucosa intestinal, pero este proceso ocurre principalmente en el hígado. El principal metabolito, el ácido salicílico es eliminado principalmente por metabolización hepática; los metabolitos incluyen ácido salicílico, glucurónido salicil-fenólico, salicilacil-glucurónido, ácido gentísico y ácido gentísúrico.

Eliminación / Excreción / Linealidad: La cinética de eliminación del ácido salicílico es dosis dependiente; así como también se encuentra limitado por la capacidad de las enzimas hepáticas.

Por ello, la vida media de eliminación varía desde las 2 a 3 hs a bajas dosis hasta aproximadamente las 15 hs con altas dosis. El ácido salicílico y sus metabolitos son excretados principalmente por vía renal. Los datos farmacocinéticos disponibles sobre el ácido acetilsalicílico no indican una desviación clínicamente significativa de la proporcionalidad relacionada con la dosis en el rango de dosis de 100 mg a 500 mg.

Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de seguridad preclínica del ácido acetilsalicílico se encuentra bien documentado.

En estudios con animales, los salicilatos han causado daño renal a dosis altas, pero ninguna otra lesión orgánica.

El efecto mutagénico del ácido acetilsalicílico ha sido ampliamente estudiado *in vitro* e *in vivo*; no se ha encontrado ninguna evidencia relevante de un posible efecto mutágeno. Lo mismo ocurre con los estudios de carcinogenicidad.

Los salicilatos han mostrado efectos teratogénicos en estudios con animales de diferentes especies.

Se han informado trastornos de implantación, efectos embriotóxicos y fetotóxicos y la disminución de la capacidad de aprendizaje en los hijos después de la exposición prenatal.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Forma de administración oral.

La dosis debe adaptarse en forma individual según la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente.

Salvo otra indicación médica, se recomienda en adultos la siguiente dosificación:

- *Para reducir el riesgo de mortalidad en pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio:* dosis inicial es de 200 a 300 mg administrada tan pronto como se sospeche el IM. La dosis de mantenimiento es de 200 a 300 mg todos los días hasta 30 días posterior al infarto. Luego de los 30 días deberá evaluarse la posibilidad de continuar con el tratamiento para evitar un nuevo infarto de miocardio. En caso de utilizarse en esta indicación, la aspirina con recubrimiento gastrorresistente, deberá triturarse o masticarse para lograr una absorción más rápida.
- *Para reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, para prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares; para reducir el riesgo de ataques isquémicos transitorios (AIT); para reducir el riesgo de morbilidad y muerte en pacientes con angina de pecho estable o inestable; para prevención de tromboembolias luego de una cirugía vascular o intervenciones:* 100 a 300 mg por día.
- *para reducir el riesgo de un primer episodio de infarto de miocardio en pacientes con factores de riesgo cardiovascular y para profilaxis de trombosis venosas profundas y embolias*

pulmonares luego de inmobilizaciones prolongadas: 100 a 200 mg por día o 300 mg cada día por medio.

Los comprimidos deben ser consumidos preferentemente por lo menos 30 minutos antes de las comidas con abundante agua.

Para conservar la característica de gastrorresistencia, el comprimido no deberá triturarse, romperse o masticarse, salvo la dosis inicial en caso de infarto agudo de miocardio.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos: La seguridad y eficacia de Aspirina Prevent ME en niños menores de 18 años de edad no ha sido establecida. No hay datos disponibles. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Aspirina Prevent ME en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

Pacientes con insuficiencia hepática: Aspirina Prevent ME está contraindicada en los pacientes con insuficiencia hepática severa. Aspirina Prevent ME debe ser utilizada con precaución especial en los pacientes con disfunción hepática.

Pacientes con insuficiencia renal: Aspirina Prevent ME está contraindicada en los pacientes con insuficiencia renal severa. Aspirina Prevent ME debe ser utilizada con especial precaución en los pacientes con disfunción renal debido a que el ácido acetilsalicílico puede aumentar aún más el riesgo de disfunción renal e insuficiencia renal aguda.

CONTRAINDICACIONES

- Úlcera gastrointestinal aguda
- Diátesis hemorrágica.
- Hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, a salicilatos, o a algún otro componente de este producto (ver: "Composición").
- Antecedentes de asma inducido por la administración de salicilatos o sustancias con una acción similar, en especial drogas antiinflamatorias no esteroideas.
- Combinación con metotrexate en dosis de 15 mg por semana o más (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").
- Último trimestre de embarazo (ver: "Fertilidad, Embarazo y Lactancia").
- Insuficiencia renal severa.
- Insuficiencia hepática severa.
- Insuficiencia cardíaca severa.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

El ácido acetilsalicílico debe usarse con especial precaución en los casos siguientes:

- **Hipersensibilidad** a los fármacos analgésicos y a agentes antiinflamatorios / antirreumáticos y en presencia de otras alergias: en pacientes con fiebre de heno, múltiples

pólipos nasales, asma bronquial o enfermedades respiratorias crónicas, el ácido acetilsalicílico puede precipitar un broncoespasmo e inducir ataques de asma u otras reacciones de hipersensibilidad (reacciones cutáneas, prurito, urticaria).

- **Debido al efecto inhibitorio sobre la agregación plaquetaria** que persiste por varios días luego de su administración, el ácido acetilsalicílico tiende a aumentar las hemorragias durante y luego de operaciones quirúrgicas (incluyendo cirugías menores, p.ej. extracciones dentales). El paciente debe consultar con su médico acerca del uso de ácido acetilsalicílico.
- **Tratamiento conjunto con anticoagulantes** (ver: “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).
- **El metamizol y algunos AINES, como el ibuprofeno y el naproxeno pueden atenuar el efecto inhibitorio del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria.** Se debe aconsejar a los pacientes para que informen al médico cuando esté bajo terapia con ácido acetilsalicílico y planean tomar metamizol o AINES.
- **En pacientes que sufren de graves deficiencias de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD),** el ácido acetilsalicílico puede inducir hemólisis o anemia hemolítica. Los factores que pueden aumentar el riesgo de hemólisis son, por ejemplo dosis altas, fiebre o infecciones agudas.
- **A dosis bajas, el ácido acetilsalicílico reduce la excreción del ácido úrico.** Esto puede favorecer la aparición de gota en pacientes predispuestos.
- **Antecedentes de úlcera gastrointestinal** incluyendo úlceras crónicas o recurrentes o antecedentes de hemorragias gastrointestinales.
- **Daño de función renal.** Los pacientes con insuficiencia renal o en pacientes con trastornos en la circulación cardiovascular (por ejemplo, la enfermedad vascular renal, insuficiencia cardíaca congestiva, depleción de volumen, cirugía mayor, sepsis o grandes eventos hemorrágicos) el ácido acetilsalicílico puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal y falla renal aguda.
- **Alteración de la función hepática.**
- **Los productos medicinales que contengan ácido acetilsalicílico / aspirina no deben ser utilizados en niños y adolescentes menores de 16 años que tengan enfermedades virales,** con o sin fiebre, sin consultar al médico. Existe el riesgo de que ciertas enfermedades virales, como ser influenza A, B y varicela puedan provocar el síndrome de Reyé, una patología rara pero severa que requiere una intervención médica inmediata. El riesgo puede aumentar si el ácido acetilsalicílico se administra concomitantemente; sin embargo, no se ha demostrado ninguna relación causal. Los vómitos persistentes pueden ser un signo del Síndrome de Reyé.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Interacciones contraindicadas:

Metotrexate: usado a dosis de 15 mg o más por semana. Hay un incremento en la toxicidad hematológica de metotrexate (los agentes antiinflamatorios en general disminuyen el clearance renal de metotrexate y los salicilatos provocan un desplazamiento del metotrexate de su unión a las proteínas plasmáticas).

Combinaciones que requieren precauciones para el uso:

Metotrexate: usado con dosis menores de 15 mg por semana. Hay un incremento en la toxicidad hematológica de metotrexate (los agentes antiinflamatorios en general disminuyen el clearance renal de metotrexate y los salicilatos provocan un desplazamiento del metotrexate de su unión a las proteínas plasmáticas).

Metamizol y AINES: la administración concurrente (el mismo día) de metamizol y algunos AINES, tales como el ibuprofeno y el naproxeno, pueden atenuar la inhibición irreversible de la función plaquetaria inducida por el ácido acetilsalicílico. La relevancia clínica de estas interacciones no se conoce. El tratamiento con metamizol y ciertos AINES, tales como ibuprofeno o el naproxeno en pacientes con alto riesgo cardiovascular limita el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico.

Anticoagulantes, trombolíticos/otros inhibidores de la agregación plaquetaria/hemostasis: se incrementa el riesgo de hemorragias.

Uricosúricos, tales como benzbromarone, probenecid: disminución del efecto uricosúrico (por competencia con la eliminación tubular renal del ácido úrico).

Otros antiinflamatorios no esteroideos más salicilatos en dosis altas: debido a efecto sinérgico existe un mayor riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales.

Inhibidores Selectivos de Recaptación de Serotonina (ISRS): debido a un posible efecto sinérgico existe un mayor riesgo de hemorragias gastrointestinales altas.

Digoxina: aumenta la concentración de digoxina debido a una disminución de la excreción renal.

Antidiabéticos, p. ej. insulina, sulfonilureas: altas dosis de ácido acetilsalicílico provocan un incremento de los efectos hipoglucémicos debido a la acción hipoglucémica del ácido acetilsalicílico y el desplazamiento de la sulfonilurea de su unión a las proteínas plasmáticas.

Diuréticos en combinación con el ácido acetilsalicílico en dosis altas: disminución de la filtración glomerular por disminución de la síntesis renal de prostaglandinas.

Glucocorticoides sistémicos, excepto hidrocortisona utilizados como terapia de reemplazo en la enfermedad de Addison: debido al aumento de la eliminación de salicilatos por los corticoides se registran bajos niveles de salicilatos durante el tratamiento con corticoides y existe un riesgo de sobredosis por salicilatos cuando el tratamiento es interrumpido.

Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA) más salicilatos en dosis altas: disminución de la filtración glomerular por inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras. Además disminución del efecto antihipertensivo.

Ácido Valproico: aumento de la toxicidad del ácido valproico debido a un desplazamiento de los sitios de unión a las proteínas.

Alcohol: se aumenta el daño a la mucosa gastrointestinal y el tiempo de sangrado debido al efecto aditivo del ácido salicílico y el alcohol.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA:

Embarazo: La inhibición de la síntesis de las prostaglandinas puede afectar adversamente al embarazo y/o al desarrollo embrionario. En algunos estudios epidemiológicos se ha asociado el uso de salicilatos durante los primeros meses de embarazo con un aumento en el riesgo de abortos espontáneos y malformaciones.

Se estima que el riesgo es mayor con el aumento de la dosis y con la duración de la terapia. Según los datos disponibles no hay evidencia que la administración de ácido acetilsalicílico esté relacionada con el aumento del riesgo de abortos espontáneos. Los datos epidemiológicos disponibles para el ácido acetilsalicílico respecto a malformaciones no son consistentes pero no puede excluirse que exista un mayor riesgo de gastrosquisis. Un estudio prospectivo con exposición durante el embarazo temprano (mes 1 a 4) de aproximadamente 14.800 madres/hijos no han mostrado incremento alguno en el índice de malformaciones.

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

Los salicilatos deben ser tomados durante el primer y segundo trimestre de embarazo sólo luego de evaluar estrictamente los riesgos y beneficios de su administración.

Si se administra medicación conteniendo ácido acetilsalicílico a mujeres que intentan concebir o durante el primer o segundo trimestre de embarazo la dosis debiera ser tan baja y la duración del tratamiento tan corta como sea posible.

La administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas en los últimos tres meses de gestación puede exponer al feto a toxicidad cardiopulmonar con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar; a una disfunción renal con progresión a una falla renal con oligo-hidroamniosis y, a la madre e hijo (al final de la gestación) a una posible prolongación del tiempo de sangrado debido al efecto antiagregante que puede ocurrir incluso a muy bajas dosis; a una inhibición de las contracciones uterinas que pueden provocar un atraso o prolongación del trabajo de parto. En consecuencia, el ácido acetilsalicílico está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

Lactancia: Los salicilatos y sus metabolitos pasan a leche materna en pequeñas cantidades. Dado que no se han observado efectos adversos en el niño luego de un uso ocasional no será necesario interrumpir el amamantamiento. Sin embargo ante una administración regular o de altas dosis deberá discontinuarse la alimentación por pecho.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:

No se han observado efectos hasta el momento.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) enumeradas a continuación se basan en informes espontáneos postcomercialización con todas las formulaciones de aspirina y los ensayos clínicos con aspirina como fármaco del estudio. El cálculo de la frecuencia se fundamenta en datos de la rama de tratamiento con aspirina en el estudio ARRIVE únicamente.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de RAM informadas con aspirina se resumen en la tabla que se presenta a continuación. Los agrupamientos de frecuencia se definen según la siguiente convención:

frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),

poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$),

raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)

Las RAM identificadas únicamente durante la vigilancia posterior a la comercialización, y para las que no se puede estimar una frecuencia, se incluyen en la categoría “desconocidas”.

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento (RAM) informadas en ARRIVE* o durante la vigilancia posterior a la comercialización en pacientes tratados con Aspirina Prevent

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocidas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia ferropénica ^a	Anemia hemorrágica	Hemólisis ^b , Anemia hemolítica ^b
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad, Hipersensibilidad a los fármacos, Edema alérgico y angioedema	Reacción anafiláctica	Shock anafiláctico
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Hemorragia cerebral e intracraneal ^c		
Trastornos del oído y oído interno	Acúfenos			

Trastornos cardiacos				Dificultad cardiorrespiratoria ^d
Trastornos vasculares		Hematoma	Hemorragia, Hemorragia muscular	Hemorragia por procedimiento médico
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Epistaxis, Rinitis	Congestión nasal		Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia, Dolor gastrointestinal, Dolor abdominal, Inflamación gastrointestinal, Hemorragia gastrointestinal ^c	Sangrado gingival, Erosión y úlcera gastrointestinal	Perforación de úlcera gastrointestinal	
Trastornos hepatobiliares		Insuficiencia hepática	Elevación de la transaminasa	
Trastornos cutáneos y subcutáneos	Erupción, Prurito	Urticaria		
Trastornos renales y urinarios	Hemorragia urogenital		Insuficiencia renal ^e , Insuficiencia renal aguda ^e	
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento	Consultar la sección de sobredosis			

* ARRIVE es un ensayo clínico patrocinado por Bayer con 6270 sujetos en la rama de tratamiento con aspirina, 100 mg, y 6276 sujetos en la rama de tratamiento con placebo. La mediana de la duración de la exposición a la aspirina fue de 5,0 años, con un rango de 0 a 7 años.

^a En el contexto del sangrado.

^b En el contexto de diversas formas de déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).

^c Se informaron casos potencialmente mortales/mortales en ASA y placebo con la misma frecuencia, <0,1%.

^d En el contexto de las reacciones alérgicas graves.

^e En pacientes con insuficiencia renal o circulación cardiovascular deteriorada preexistentes.

SOBREDOSIFICACIÓN

Toxicidad por salicilato: (>100 mg/kg/día durante más de 2 días pueden provocar toxicidad) pueden ser provocadas por sobredosificación terapéutica, crónica y por intoxicaciones agudas (sobredosis) que pueden llegar a ser fatales, desde ingestiones accidentales en niños hasta intoxicaciones incidentales.

La **intoxicación crónica** de salicilato puede ser insidiosa con signos y síntomas no específicos. La intoxicación crónica leve con salicilato ocurre generalmente solo luego de dosis repetidas altas. Los síntomas incluyen vértigo, mareos, tinnitus, sordera, transpiración, náusea y vómitos, cefalea y confusión que pueden ser controlados reduciendo la dosis. Tinnitus puede ocurrir con concentraciones en plasma de 150 a 300 microgramos/ml. Reacciones más severas pueden ocurrir a concentraciones superiores de 300 microgramos/ml.

La principal característica de la **intoxicación aguda** son las alteraciones severas del equilibrio ácido-base que pueden variar según la edad y el grado de intoxicación. La manifestación más común en un niño es la acidosis metabólica. La severidad de la intoxicación no puede ser estimada solo por la concentración en plasma. La absorción del ácido salicílico puede estar disminuida debido a la disminución del vaciamiento gástrico, a la formación de concreciones en el estómago o como resultado de la ingestión de preparados gastrorresistentes. El manejo de las intoxicaciones por ácido salicílico se efectúa de acuerdo al tiempo transcurrido, al grado de intoxicación y a los síntomas clínicos que se presenten y según las técnicas estándar de manejo de las intoxicaciones. Las medidas más usadas son aquellas que aceleran la excreción de la droga, así como también la restitución de los electrolitos y el metabolismo ácido-base.

Debido a la complejidad de los efectos fisiopatológicos de la intoxicación por salicilato se pueden mencionar las siguientes observaciones de signos/síntomas y reportes de estudios:

Signos y síntomas	Observaciones de Estudios	Medidas terapéuticas
Intoxicación leve a moderada		Lavado gástrico, administración repetida de carbón activado, diuresis alcalina forzada.
Taquipnea, hiperventilación, alcalosis respiratoria	Alcalemia, alcaluria	Manejo hídrico y de electrolitos
Diaforesis		
Náusea, vómitos		
Intoxicación moderada a severa		Lavado gástrico, administración repetida de carbón activado, diuresis alcalina forzada. hemodiálisis en casos severos
Alcalosis respiratoria con acidosis metabólica.	Acidemia, aciduria	Manejo hídrico y de electrolitos
Hiperpirexia		Manejo hídrico y de electrolitos
Respiratorio: desde hiperventilación, edema pulmonar no cardiogénico hasta paro respiratorio, asfixia		
Cardiovascular: desde arritmias, hipotensión hasta paro cardiovascular.	p.ej.: alteración de la presión arterial, alteración del ECG	
Perdida de fluidos y electrolitos: deshidratación, oliguria a falla renal.	p.ej.: hipopotasemia, hipernatremia, hiponatremia, función renal alterada.	Manejo hídrico y de electrolitos
Deterioro del metabolismo de la glucosa, cetosis	Hiperglucemia, hipoglucemia (especialmente en niños) Valores cetónicos aumentados	
Tinnitus, sordera		
Gastrointestinal: Sangrado GI		

Hematológico: desde inhibición de la agregación plaquetaria hasta coagulopatía	p.ej.: prolongación PT, hipoprotrombinemia	
Neurológicos: encefalopatía tóxica y depresión del SNC con manifestaciones desde letargia, confusión hasta coma y convulsiones.		

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas – Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
- Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

PRESENTACIONES

Envases con 20, 30, 50 y 60 comprimidos

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar los comprimidos en el envase original.

Guardar en lugar seco y mantener a temperatura ambiente menor a 30°C.

®Marca registrada de Bayer A.G., Alemania.

Fabricado, en calle 8 entre 3 y 5, y Calle 3 y Del canal, Parque Industrial Pilar, Pcia. de Buenos Aires, por Bayer S.A., Ricardo Gutiérrez 3652, (B1605EHD), Munro, Bs. As., Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 33575.

Versión: CCDS 07 + 08

Fecha de última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-50716940 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.10.30 17:13:14 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.30 17:13:15 -03:00