

Nº Ref.:MT563832/14

GZR/JMC/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 17247/14

Santiago, 18 de agosto de 2014

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Octavio Raúl Yáñez Araya, Responsable Técnico y D. Jorge Brenner Hernández, Representante Legal de Mintlab Co. S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT563832, de fecha de 25 de junio de 2014, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico HASSAPIRIN COMPRIMIDOS 500 mg (ACIDO ACETILSALICILICO), Registro Sanitario Nº F-6909/10;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 25 de junio de 2014, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-6909/10 del producto farmacéutico HASSAPIRIN COMPRIMIDOS 500 mg (ACIDO ACETILSALICILICO).

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 1197876, emitido por Instituto de Salud Pública con fecha 25 de junio de 2014; y

TENIENDO PRESENTE: lo dispuesto de los artículos 94º y 102º del Código Sanitario, del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b) del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1º, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORIZÁSE** el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **HASSAPIRIN COMPRIMIDOS 500 mg (ACIDO ACETILSALICILICO)**, registro sanitario Nº F-6909/10, concedido a Mintlab Co. S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

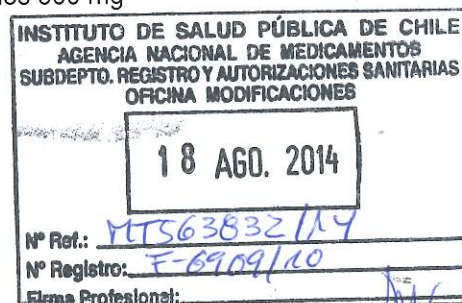
JEFA SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DRA. Q.F. HELEN ROSENBLUTH LÓPEZ
JEFA SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HASSAPIRIN COMPRIMIDOS 500 mg. (ÁCIDO ACETILSALICÍLICO)

1.- DENOMINACION.

Nombre : Hassapirin Comprimidos 500 mg
Principio Activo : Ácido Acetilsalicílico.
Forma Farmacéutica : Comprimidos.

**2.- PRESENTACION.**

Cada comprimido recubierto contiene:

Ácido Acetilsalicílico 500 mg

Excipientes; Croscarmelosa sódica, Almidón de maíz. Celulosa microcristalina.

3.- CATEGORIA.

Antiinflamatorio, analgésico, antipirético no esterooidal y antigripal.

4.- INDICACIONES.

Tratamiento de estados febriles y dolorosos leves a moderados, procesos dolorosos e inflamatorios de distinta naturaleza.

5.- USOS.

Dolores de cabeza asociados a un cuadro gripal o a un ataque de migraña. Alivia los síntomas de la gripe o influenza. Reduce la fiebre. Alivio de neuralgias y de dolores menores de oído, dentales, artríticos y reumáticos. Alivia las molestias premenstruales y menstruales.

6.- POSOLOGIA.

Adultos y niños mayores de 12 años: dependiendo del cuadro clínico, de 1 a 2 comprimidos con un vaso lleno de agua 3 a 4 veces al día, no superando más de 8 comprimidos en 24 horas. Debe tomarlo en conjunto con alimentos o con un vaso lleno de agua, para evitar la irritación estomacal.

7.- FARMACOLOGIA.**Mecanismo de acción.**

El mecanismo de acción no ha sido claramente establecido pero la mayoría de los efectos se asocian principalmente a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Ácido Acetilsalicílico inhibe la síntesis de prostaglandinas en los tejidos corporales al inhibir la ciclooxigenasa, enzima que cataliza la formación de endoperóxidos (precursores de prostaglandinas) a partir de ácido araquidónico.

Los efectos analgésicos y antiinflamatorios se asocian principalmente a la inhibición de la síntesis y liberación de las prostaglandinas durante el proceso inflamatorio.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HASSAPIRIN COMPRIMIDOS 500 mg. (ÁCIDO ACETILSALICÍLICO)

El mecanismo del efecto antipirético no se ha establecido pero se ha relacionado con la supresión de la síntesis de prostaglandinas a nivel del Sistema Nervioso Central (probablemente a nivel hipotalámico).

8.- FARMACOCINETICA.

Absorción. Aproximadamente entre 80 – 100 % de una dosis oral es absorbida desde el tracto gastrointestinal. Sin embargo, la biodisponibilidad de la droga no hidrolizada es baja ya que Ácido Acetilsalicílico se hidroliza parcialmente a salicilato en la mucosa gastrointestinal durante la absorción y en el hígado por metabolismo de primer paso.

La biodisponibilidad del ácido Acetilsalicílico no hidrolizado o salicilatos parece no disminuir con las comidas, sin embargo, la máxima concentración plasmática sérica puede disminuir y la absorción retardarse.

Distribución. Se distribuye rápida y ampliamente en la mayoría de los tejidos y fluidos. Su volumen de distribución es aproximadamente 0,15 – 0,2 L/Kg. El Ácido Acetilsalicílico se une pobremente a las proteínas plasmáticas.

Metabolización y Eliminación. Ácido Acetilsalicílico presenta una vida media plasmática de eliminación de 15 – 20 minutos. Después de la administración oral, el Ácido Acetilsalicílico es parcialmente hidrolizado a salicilato durante la absorción por esterasas en la mucosa gastrointestinal.

Después de la absorción, el Ácido Acetilsalicílico no hidrolizado es rápida y casi completamente hidrolizado por esterasas principalmente en el hígado también en el plasma, eritrocitos y fluido sinovial.

Sólo cerca de un 1% de una dosis oral de Ácido Acetilsalicílico es excretado no hidrolizado por la orina. El resto es excretado en la orina como salicilatos y sus metabolitos.

9.- INFORMACION PARA SU PRESCRIPCION.

Advertencias:

- Síntomas de toxicidad gastrointestinal severa tales como inflamación, sangramiento, ulceración y perforación del intestino grueso y delgado pueden ocurrir en cualquier momento con o sin síntomas previos, en pacientes en terapia crónica con AINEs, por lo que se debe estar alerta frente a la presencia de síntomas de ulceración o sangrado.
- se han producido reacciones anafilactoideas en pacientes asmáticos, sin exposición previa a AINEs, pero que han experimentado previamente rinitis con o sin pólipos nasales o que exhiben broncoespasmo potencialmente fatal después de tomar Ácido Acetilsalicílico u otro AINE.
- Debido al riesgo de que se produzcan eventos cardiovasculares severos con el uso de AINEs, a excepción del Ácido Acetilsalicílico, debe evaluarse cuidadosamente la condición del paciente antes de prescribir estos medicamentos.

Contraindicaciones:

Hassapirin se encuentra contraindicado en aquellos pacientes que presentan hipersensibilidad a algunos de los componentes de la formulación y en especial aquellos que presentan hipersensibilidad a los salicilatos.

- Hipersensibilidad: Debido a la potencial hipersensibilidad cruzada con otros AINEs, no deben administrarse a pacientes que han sufrido síntomas de asma, rinitis, urticaria, pólipos nasales,

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HASSAPIRIN COMPRIMIDOS 500 mg. (ÁCIDO ACETILSALICÍLICO)

angioedema, broncoespasmo y otros síntomas o reacciones alérgicas o anafilactoideas asociadas a Ácido Acetilsalicílico u otro AINE. En raros casos se han presentado reacciones anafilácticas fatales y asmáticas severas.

- No debe usarse AINEs con excepción de Ácido Acetilsalicílico en pacientes en el período post operatorio inmediato a una cirugía de bypass coronario.

Precauciones:

Hassapirin debe ser usado con precaución en pacientes con lesiones gastrointestinales activas (como por ejemplo: gastritis erosiva, úlcera péptica) o con antecedentes de recurrencia de estas lesiones ya que los salicilatos pueden agravar sangramiento o ulceraciones gastrointestinales. Si el tratamiento con salicilatos no puede suspenderse debe monitorearse al paciente en forma periódica para evitar la aparición de hemorragias.

La administración de Ácido Acetilsalicílico debe suspenderse al menos 1 semana antes de las intervenciones quirúrgicas.

Hassapirin debe ser usado con precaución en aquellos pacientes con alguna alteración en la función renal y con extrema precaución en los pacientes con insuficiencia renal crónica, dado que los salicilatos y sus metabolitos son excretados preferentemente por la orina. En aquellos pacientes que deben necesariamente recibir altas dosis de salicilatos se debe tener la costumbre de monitorear en forma permanente la función sanguínea y la función renal.

Debido al riesgo de hepatotoxicidad, la función hepática debe ser monitoreada, especialmente en pacientes con artritis juvenil, lupus eritematoso activo, fiebre reumática y en aquellos pacientes en que existe algún indicio de daño hepático y que deban recibir altas dosis de salicilatos.

Ácido Acetilsalicílico se debe administrar con extrema precaución en los pacientes con hipoprotrombinemia preexistente, deficiencia de vitamina K, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica o daño hepático severo por el incremento en el riesgo de aparición de hemorragias.

- Efectuar seguimiento de los pacientes en tratamiento crónico con AINEs por signos y síntomas de ulceración o sangramiento del tracto gastrointestinal.

- Efectuar monitoreo de transaminasas y enzimas hepáticas en pacientes en tratamiento con AINEs, especialmente en aquellos tratados con Nimesulida, Sulindaco, Diclofenaco y Naproxeno.

- Usar con precaución en pacientes con compromiso de la función cardíaca, hipertensión, terapia diurética crónica, y otras condiciones que predisponen a retención de fluidos, debido a que los AINEs pueden causar la retención de fluidos además de edema periférico.

- Se puede producir insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial con hematuria, síndrome Nefrótico, proteinuria, hiperkalemia, hiponatremia, necrosis papilar renal y otros cambios medulares renales.

- Pacientes con falla renal preexistente están en mayor riesgo de sufrir insuficiencia renal aguda. Una descompensación renal se puede precipitar en pacientes en tratamiento por AINEs, debido a una reducción dosis-dependiente en la formación de prostaglandinas afectando principalmente a ancianos, lactantes, prematuros, pacientes con falla renal, cardíaca o disfunción hepática, glomerulonefritis crónica deshidratación, diabetes mellitus, septicemia, pielonefritis y depleción de volumen extracelular en aquellos que están tomando inhibidores de la ECA, y/o diuréticos.

Interacción con otros fármacos.

Anticoagulantes.

Los salicilatos pueden aumentar el efecto hipoprotrombinémico de la warfarina y otros anticoagulantes orales, con lo que se aumenta el riesgo de aparición de hemorragias. Este efecto es más común al administrar dosis elevadas de salicilatos. Por tanto dosis bajas de salicilatos pueden ser usadas en pacientes con alguna terapia de anticoagulantes pero siempre bajo estricta vigilancia médica.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HASSAPIRIN COMPRIMIDOS 500 mg. (ÁCIDO ACETILSALICÍLICO)

Debido a que Ácido Acetilsalicílico inhibe la agregación plaquetaria y causa hemorragias gástricas enmascaradas, no debe ser usada en conjunto con heparina.

Alcohol.

La ingestión concomitante de Ácido Acetilsalicílico con alcohol debe ser evitada, ya que el alcohol aumenta la incidencia y severidad de sangramientos gástricos inducidos por Ácido Acetilsalicílico y aumenta el riesgo de erosiones de la mucosa gástrica y ulceraciones.

Agentes acidificantes y alcalinizantes.

Por ser la excreción de Ácido acetilsalicílico dependiente de pH, la administración de drogas que produzcan un aumento o una disminución del pH urinario, altera directamente la eliminación de los salicilatos.

Anticónvulsivos.

A dosis elevadas los salicilatos desplazan a la fenitoína de su unión a proteínas, sin embargo, es poco probable de que esta interacción sea clínicamente importante, debido a que la concentración sérica de fenitoína libre es aparentemente poca y transitoria. Ácido Acetilsalicílico y Ácido Valproico deben ser administrados con precaución, dado que se desplaza al Ácido Valproico de su unión albúmica, aumentándose el riesgo de aparición de efectos adversos causados por el anticonvulsivo.

Agentes uricosúricos.

El efecto uricosúrico de los salicilatos y fenilbutazona, probenecid o sulfinpirazona es antagonista, por lo que los salicilatos están contraindicados durante la terapia uricosúrica.

Agentes trombolíticos.

Ácido Acetilsalicílico se ha administrado conjuntamente con la terapia con agentes trombolíticos (estreptoquinasa) para prevenir reoclusión arterial coronaria y/o reinfarto en pacientes con infarto agudo al miocardio.

Agentes hipoglucemiantes.

El efecto hipoglucémico de las sulfonilureas (clorpropamida, tolbutamida) puede ser aumentado por los salicilatos. Este efecto ocurre principalmente con dosis altas de salicilatos. El mecanismo exacto de esta interacción es desconocido, pero existen indicios de que los salicilatos desplazan de su unión a proteínas a las sulfonilureas y por otro lado los salicilatos alteran la secreción tubular de las sulfonilureas, con lo que se obtiene un aumento en su concentración sérica. Por tanto, los pacientes que reciben ambas drogas deben estar atentos a cualquier signo o síntoma de hipoglucemia e incluso en algunas ocasiones deben realizarse ajuste de dosis.

Corticoesteroides.

La concentración sérica de salicilatos disminuye cuando se administra en forma conjunta con corticoesteroides. Al discontinuar la terapia con estos, la concentración plasmática de salicilatos aumenta, lo que incluso puede llevar a una intoxicación por salicilatos, especialmente en el caso de estar administrando dosis elevadas de salicilatos.

Metotrexato.

La administración conjunta de salicilatos y metotrexato puede resultar en un aumento de la concentración sérica de metotrexato, con el consecuente aumento en el riesgo de toxicidad causado por metotrexato. Los salicilatos desplazan al metotrexato de su unión a proteínas y disminuyen su excreción renal por inhibición de la secreción tubular de la droga antineoplásica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HASSAPIRIN COMPRIMIDOS 500 mg. (ÁCIDO ACETILSALICÍLICO)

Uso en embarazo y lactancia.

La seguridad en el uso de Hassapirin durante el embarazo no ha sido establecida. Puede ser usado durante el embarazo sólo cuando los potenciales beneficios justifiquen los posibles riesgos para el feto. La droga debe ser evitada durante los últimos 3 meses de embarazo, especialmente durante las 1 – 2 semanas previas al parto, aunque bajas dosis de Ácido Acetilsalicílico han sido de utilidad en la prevención de preeclampsia durante este período.

Durante la lactancia utilizar después de una estricta evolución de la relación riesgo-beneficio.

Uso en pediatría.

Hassapirin debe ser usado con precaución en aquellos pacientes pediátricos que se encuentran deshidratados, ya que estos pacientes son preferentemente susceptibles a la intoxicación por salicilatos. El uso de Ácido Acetilsalicílico en niños con varicela o influenza se encuentra contraindicado, debido a un aumento en el riesgo de aparición del Síndrome de Reye.

Interferencias con test de laboratorios.

Los salicilatos pueden causar falsos negativos en la determinación de glucosa urinaria usando el método con el reactivo de la glucosa oxidasa y pueden causar falsos positivos en la determinación de glucosa en la orina con el método de sulfato cúprico. Los salicilatos interfieren con el test de Gerhart el que determina ácido acetoacético al reaccionar con el cloruro férrico.

10.- REACCIONES ADVERSAS.

Efectos gastrointestinales. Los disturbios sintomáticos se manifiestan frecuentemente por dispepsia, malestar epigástrico, náuseas y menos frecuentemente vómitos, anorexia o dolor abdominal. Los síntomas gastrointestinales generalmente ocurren a los pocos días de iniciar la terapia con altas dosis y desaparecen generalmente al discontinuar el tratamiento. Estas alteraciones gastrointestinales se atenúan cuando se administra el tratamiento inmediatamente después de las comidas o con las comidas, antiácidos o leche.

Otro efecto gastrointestinal es sangramiento gástrico, que es usualmente indoloro. La incidencia y severidad es generalmente dosis relacionada. La hemorragia gastrointestinal no se reduce por la administración con las comidas.

También se puede producir ulceración gástrica y exacerbación de los síntomas de úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal y gastritis erosiva en pacientes que toman dosis elevadas.

Efectos renales. En dosis terapéutica, los salicilatos raramente causan efectos adversos a nivel renal de alguna de alguna importancia clínica. A dosis elevadas, la droga puede causar una marcada reducción en el clearance de creatinina y puede producir una necrosis tubular con falla renal. Los salicilatos, en general pueden producir retención de sal y agua de la función renal en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o con hipovolemia.

Efectos hematológicos. Ácido Acetilsalicílico altera la hemostasis a través de su efecto sobre la función plaquetaria y altas dosis de salicilatos pueden disminuir la síntesis de factores hepáticos de coagulación. Raramente se ha reportado leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, eosinopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, púrpura, eosinofilia asociada con hepatotoxicidad producida por Ácido Acetilsalicílico. También puede causar o agravar la hemólisis en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Efectos óticos. En pacientes que reciben altas dosis de salicilatos y/o terapia de largo plazo puede ocurrir tinnitus o pérdida de la audición, el cual es frecuentemente la manifestación inicial de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HASSAPIRIN COMPRIMIDOS 500 mg. (ÁCIDO ACETILSALICÍLICO)

intoxicación crónica por salicilatos. Este efecto es dosis relacionado y usualmente completamente reversible.

Efectos hepáticos. Ácido Acetilsalicílico ocasionalmente puede causar hepatotoxicidad aguda y reversible, particularmente en pacientes con artritis juvenil, lupus eritematoso activo, fiebre reumática o daño hepático preexistente. La injuria hepática usualmente consiste en necrosis celular suave y focal, degeneración del hepatocito e inflamación portal. La hepatotoxicidad inducida por salicilatos se manifiesta principalmente por aumento en la concentración de aminotransferasas séricas y ocasionalmente ocurre aumento de la concentración sérica de fosfatasa alcalina. Raramente se eleva la concentración de bilirrubina y/o disminuye la concentración de protrombina sérica.

Efectos dermatológicos. Erupciones a la piel y pústulas en forma de acné se pueden observar en pacientes que reciben terapia con salicilatos en forma continua por más de una semana o bien en altas dosis. También se han descrito la aparición de eritemas, prurito, lesiones descamativas. En forma rara se han asociado con el síndrome de Steven Johnson.

11.- INFORMACION TOXICOLOGICA.

Toxicidad crónica. La intoxicación crónica por salicilatos, que se conoce como salicilismo, es producto ya sea de la administración de altas dosis o de una terapia prolongada con altas dosis. En general, la toxicidad crónica se manifiesta con tinitus, pérdida de la audición, visión borrosa, dolor de cabeza, confusión mental, mareos, somnolencia, hiperventilación, náusea, vómitos, ocasionalmente diarrea, acidosis metabólica, alcalosis respiratoria.

Toxicidad aguda. Como resultado de su amplio uso, el Ácido Acetilsalicílico es causa frecuente de intoxicación, siendo mucho más común en niños en donde incluso puede llegar a ser fatal. Las manifestaciones agudas son similares a las producidas por la intoxicación crónica, pero los efectos ocurren en forma más rápida y pronunciada.

Tratamiento. Aplicar terapia sintomática y de soporte. La hemodiálisis es particularmente útil en pacientes con intoxicación crónica con altas concentraciones séricas de salicilatos.

En el caso de intoxicación aguda, se debe remover la droga no absorbida desde el tracto gastrointestinal. Aplicar terapia sintomática y de soporte.

Los ataques pueden ser tratados con la administración IV de Diazepam o barbitúricos tales como pentobarbital sódico.

12. - BIBLIOGRAFIA.

- U.S. National Library of Medicine – ChemIDplus Advanced; Electronic Version; 2008. (<http://sis.nlm.nih.gov/chemical.html>).
- AHFS DRUGS INFORMATION, Published by American Society of Hospital Pharmacists, American Society of Hospital Pharmacists Inc., USA, 2002.
- USP DI, 23 Ed, Thomson Micromedex, Vol. I, USA, 2003.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**