

Bayer



Science for a Better Life

Aspirina[®]

Bayer S.A.
Comprimidos

ácido acetilsalicílico 500 mg



ASPIRINA® **ácido acetilsalicílico**

APRESENTAÇÕES

Comprimidos contendo 500 mg de ácido acetilsalicílico cada.
Blísteres com 4 ou 10 comprimidos e embalagens contendo 20

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

ácido acetilsalicílico..... 500 mg

Excipientes: amido e celulose.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- para o alívio sintomático da cefaleia, odontalgia, dor de garganta relacionada a resfriados, dismenorreia, mialgia ou artralgia, lombalgia e dor artrítica de pequena intensidade;
- no resfriado comum ou na gripe, para o alívio sintomático da dor e da febre.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O ácido acetilsalicílico é um analgésico e antipirético utilizado para alívio sintomático de dores leves a moderadas. Tem sido empregado como padrão para comparação e avaliação de novas substâncias da mesma classe.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Propriedades Farmacodinâmicas

O ácido acetilsalicílico pertence ao grupo dos fármacos anti-inflamatórios não-esteroides, com propriedade analgésica, antipirética e anti-inflamatória. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição irreversível da enzima ciclooxigenase, envolvida na síntese das prostaglandinas.

O ácido acetilsalicílico, em doses orais de 0,3 a 1,0 g, é usado para o alívio da dor e de quadros febris, tais como resfriados e gripes, para controle da temperatura e alívio das dores musculares e das articulações.

Também é usado nos distúrbios inflamatórios agudos e crônicos, tais como artrite reumatoide, osteoartrite e espondilite anquilosante.

O ácido acetilsalicílico também inibe a agregação plaquetária, bloqueando a síntese do tromboxano A₂ nas plaquetas. Por esta razão, é usado em várias indicações relativas ao sistema vascular, geralmente em doses diárias de 75 a 300 mg.

➤ **Propriedades Farmacocinéticas**

Após a administração oral, o ácido acetilsalicílico é rápida e completamente absorvido no trato gastrointestinal. Durante e após a absorção, o ácido acetilsalicílico é convertido a ácido salicílico, seu principal metabólito ativo. Os níveis plasmáticos máximos do ácido acetilsalicílico são atingidos após 10 a 20 minutos e os do ácido salicílico após 0,3 a 2 horas.

Tanto o ácido acetilsalicílico quanto o ácido salicílico ligam-se extensivamente às proteínas plasmáticas e são rapidamente distribuídos por todo o organismo. O ácido salicílico passa para o leite materno e atravessa a placenta.

O ácido salicílico é eliminado predominantemente por metabolismo hepático. Seus metabólitos são o ácido salicílico, o glicuronídeo salicílico fenólico, o glicuronídeo salicílico, o ácido genticólico e o ácido genticólico.

A cinética da eliminação do ácido salicílico é dose-dependente, uma vez que o metabolismo é limitado pela capacidade das enzimas hepáticas. A meia-vida de eliminação varia de 2 a 3 horas após doses baixas até cerca de 15 horas com doses altas. O ácido salicílico e seus metabólitos são excretados principalmente por via renal.

➤ **Dados de segurança pré-clínicos**

O perfil de segurança pré-clínico do ácido acetilsalicílico está bem documentado.

Nos estudos com animais, os salicilatos em altas doses provocaram dano renal, mas não causaram outras lesões orgânicas.

O ácido acetilsalicílico tem sido extensamente estudado *in vivo* e *in vitro* quanto à mutagenicidade. Não foi observada nenhuma evidência relevante de potencial mutagênico ou carcinogênico.

Os salicilatos apresentaram efeitos teratogênicos em estudos com animais de espécies diferentes.

Foram descritos distúrbios de implantação, efeitos embriotóxicos e fetotóxicos, e comprometimento da capacidade de aprendizado da prole após exposição pré-natal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- **hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico, a outros salicilatos ou a qualquer outro componente do produto;**
- **história de asma induzida pela administração de salicilatos ou substâncias com ação similar, principalmente anti-inflamatórios não-esteroides;**
- **úlceras gastrintestinais agudas;**
- **diátese hemorrágica;**
- **insuficiência renal grave;**
- **insuficiência hepática grave;**
- **insuficiência cardíaca grave;**
- **associado ao metotrexato em doses iguais ou maiores que 15 mg/semana (veja item “6. Interações medicamentosas”);**
- **último trimestre de gravidez (veja item “5. Advertências e precauções”, Gravidez).**

“Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.”

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Aspirina® deve ser utilizada com cautela nos seguintes casos:

- hipersensibilidade a analgésicos, agentes anti-inflamatórios ou anti-reumáticos, ou na presença de outras alergias;
- história de úlceras gastrintestinais, incluindo úlcera crônica ou recorrente, ou história de sangramentos gastrintestinais;
- tratamento concomitante com anticoagulantes (veja item “6. Interações medicamentosas”);
- pacientes com comprometimento da função renal ou da circulação cardiovascular (por exemplo: doença reno-vascular, insuficiência cardíaca congestiva, depleção de volume, cirurgia de grande porte, sepsis ou eventos hemorrágicos graves) uma vez que o ácido acetilsalicílico pode aumentar o risco de comprometimento renal e insuficiência renal aguda;
- comprometimento da função hepática.

O ácido acetilsalicílico pode desencadear broncoespasmo e crises de asma ou outras reações de hipersensibilidade. Os fatores de risco são: asma pré-existente, rinite alérgica, pólipos nasais ou doença respiratória crônica. Este conceito também se aplica para pacientes que apresentem reações alérgicas (por exemplo, reações cutâneas, prurido e urticária) a outras substâncias.

Devido ao efeito inibitório da agregação plaquetária, o qual persiste por vários dias após a administração, o ácido acetilsalicílico pode levar a um aumento da tendência a sangramentos durante e após intervenções cirúrgicas (inclusive cirurgias de pequeno porte, como por exemplo, extrações dentárias).

Em doses baixas, o ácido acetilsalicílico reduz a excreção do ácido úrico, podendo desencadear crises de gota em pacientes predispostos.

Em pacientes que sofrem de deficiência grave de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), o ácido acetilsalicílico pode induzir a hemólise ou anemia hemolítica. Dose elevada, febre ou infecções agudas são fatores que podem aumentar o risco de hemólise.

- Crianças

Produtos contendo ácido acetilsalicílico não devem ser utilizados por crianças e adolescentes para quadros de infecções virais, com ou sem febre, sem antes consultar um médico. Em determinadas doenças virais, especialmente as causadas por varicela e vírus influenza A e B, há o risco da Síndrome de Reye, uma doença muito rara, mas com possível risco de morte, que requer intervenção médica imediata. Embora a relação causal não tenha sido comprovada, o risco pode aumentar com o uso de ácido acetilsalicílico. A ocorrência de vômitos persistentes na vigência destas doenças pode ser um sinal da Síndrome de Reye.

“Crianças ou adolescentes não devem usar este medicamento para catapora ou sintomas gripais antes que um médico seja consultado sobre a Síndrome de Reye, uma rara, mas grave doença, associada a este medicamento.”

➤ Gravidez e lactação

Gravidez

O uso do ácido acetilsalicílico é contraindicado no último trimestre de gestação, apresentando categoria de risco na gravidez D para tal período. Durante os dois primeiros trimestres de

gestação, o ácido acetilsalicílico deve ser utilizado com cautela, se realmente necessário, apresentando categoria de risco na gravidez C para tal período.

“Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.”

A inibição da síntese das prostaglandinas pode afetar adversamente a gravidez e/ou o desenvolvimento embrionário/fetal. Dados de estudos epidemiológicos levantam a questão de um aumento do risco de aborto e de malformações após o uso de inibidores da síntese de prostaglandinas no início da gravidez. Acredita-se que o risco aumente com a dose e a duração do tratamento. Os dados disponíveis não confirmam qualquer associação entre a ingestão do ácido acetilsalicílico e um aumento do risco de aborto. Para o ácido acetilsalicílico, os dados epidemiológicos disponíveis sobre malformações não são consistentes, mas não se pode excluir um risco aumentado de gastroquise. Um estudo prospectivo com aproximadamente 14.800 gestantes expostas precocemente durante a gestação (1° ao 4° mês) não demonstrou qualquer associação com uma elevada taxa de malformação. Estudos em animais têm demonstrado toxicidade reprodutiva (veja item “3. Características Farmacológicas”, Dados de Segurança Pré-Clínicos).

Durante o primeiro e segundo trimestre da gravidez, medicamentos contendo ácido acetilsalicílico não devem ser administrados, exceto se realmente necessários. Durante o primeiro e segundo trimestre da gravidez ou em mulheres que estejam tentando engravidar, as doses e o tempo de tratamento com medicamentos contendo ácido acetilsalicílico devem ser os menores possíveis.

Durante o terceiro trimestre de gravidez, todos os inibidores da síntese de prostaglandinas podem expor:

- o feto a:
 - toxicidade cardiopulmonar (com fechamento prematuro do ducto arterioso e hipertensão pulmonar);
 - disfunção renal, que pode progredir para insuficiência renal com oligohidramnio.
- a mãe e a criança no final da gravidez a:
 - possível aumento do tempo de sangramento, um efeito antiagregante plaquetário que pode ocorrer até mesmo após doses muito baixas;
 - inibição das contrações uterinas provocando trabalho de parto prolongado.

Consequentemente, o ácido acetilsalicílico é contraindicado durante o terceiro trimestre de gestação.

Lactação

Os salicilatos e seus metabólitos são excretados no leite materno em pequenas quantidades. Como não foram observados até o momento efeitos adversos no lactente após uso eventual, a interrupção da amamentação é geralmente desnecessária. Entretanto, a amamentação deve ser descontinuada durante o uso regular (contínuo) ou de altas doses deste medicamento.

➤ **Efeitos sobre a capacidade para dirigir veículos e operar máquinas**

Não foram observados efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Não há necessidade de recomendações especiais para o uso do produto em idosos, crianças (acima de 12 anos) ou pacientes de grupos de risco, desde que observadas as advertências, precauções e posologia mencionadas nesta bula.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

➤ Interações contraindicadas

- metotrexato em doses iguais ou maiores que 15 mg/semana

Aumento da toxicidade hematológica do metotrexato (diminuição da depuração renal do metotrexato por agentes anti-inflamatórios em geral e deslocamento do metotrexato, ligado às proteínas plasmáticas, pelos salicilatos) (veja item “4. Contraindicações”).

➤ Interações que requerem precaução para o uso

- metotrexato em doses inferiores a 15 mg/semana

Aumento da toxicidade hematológica do metotrexato (diminuição da depuração renal do metotrexato por agentes anti-inflamatórios em geral e deslocamento do metotrexato, ligado às proteínas plasmáticas, pelos salicilatos).

- anticoagulantes, trombolíticos/ outros inibidores da agregação plaquetária/ homeostasia
Aumento do risco de sangramento.

- outros anti-inflamatórios não-esteroides com salicilatos em altas doses
Aumento do risco de úlceras e sangramento gastrointestinal devido ao efeito sinérgico.

- inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs)
Aumento do risco de sangramento gastrointestinal alto devido a possível efeito sinérgico.

- digoxina
Aumento da concentração plasmática de digoxina devido a diminuição na excreção renal.

- medicamentos para diabetes, como por exemplo, insulina e sulfonilureias
Aumento do efeito hipoglicemiante por altas doses do ácido acetilsalicílico via ação hipoglicêmica do ácido acetilsalicílico e deslocamento da sulfonilureia de sua ligação à proteína plasmática.

- diuréticos em associação com o ácido acetilsalicílico em altas doses
Diminuição da filtração glomerular por diminuição da síntese das prostaglandinas renais.

- glicocorticoides sistêmicos, exceto hidrocortisona usada como terapia de reposição na doença de Addison
Diminuição dos níveis de salicilato plasmático durante o tratamento com corticosteroides e risco de sobredose de salicilato após interrupção do tratamento, por aumento da eliminação de salicilatos pelos corticosteroides.

- inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) em associação com o ácido acetilsalicílico em altas doses

Diminuição da filtração glomerular por inibição das prostaglandinas vasodilatadoras. Além disso, diminuição do efeito anti-hipertensivo.

- ácido valproico

Aumento da toxicidade do ácido valproico devido ao deslocamento dos sítios de ligação às proteínas.

- álcool

Aumento do dano à mucosa gastrintestinal e prolongamento do tempo de sangramento devido a efeitos aditivos do ácido acetilsalicílico e do álcool.

- uricosúricos como benzbromarona e probenecida

Diminuição do efeito uricosúrico (competição pela eliminação de ácido úrico no túbulo renal).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15°C - 30°C) e proteger da umidade.

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

“Número de lote e datas de fabricação e validade: *vide* embalagem.”

“Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.”

Aspirina® é um comprimido redondo e branco com leve odor característico.

“Antes de usar observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tomar os comprimidos preferencialmente após as refeições, com bastante líquido.

Adultos: 1 a 2 comprimidos. Se necessário, repetir a cada 4 a 8 horas, não excedendo 8 comprimidos por dia.

Crianças a partir de 12 anos: 1 comprimido. Se necessário, repetir a cada 4 a 8 horas, até 3 vezes por dia.

Aspirina® não deve ser administrada por mais de 3 a 5 dias sem consultar seu médico ou cirurgião-dentista.

No caso de administração acidental ou uso em crianças, veja o item “5. Advertências e precauções”.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Distúrbios do trato gastrintestinal superior e inferior como sinais e sintomas de dispepsia, dor gastrintestinal e abdominal, raramente inflamação gastrintestinal, úlcera gastrintestinal, levando potencialmente, mas muito raramente, a úlcera gastrintestinal com hemorragia e perfuração, com respectivos sinais e sintomas clínicos e laboratoriais.

Devido a seu efeito inibitório sobre a agregação plaquetária, o ácido acetilsalicílico pode estar associado com o aumento do risco de sangramento. Foram observados sangramentos tais como hemorragia intra e pós-operatória, hematomas, epistaxe, sangramento urogenital e sangramento gengival.

Foram raros a muito raros os relatos de sangramentos graves, como hemorragia do trato gastrintestinal e hemorragia cerebral (especialmente em pacientes com hipertensão não

controlada e/ ou em uso concomitante de agentes anti-hemostáticos), que em casos isolados podem ter potencial risco de morte.

A hemorragia pode provocar anemia pós-hemorrágica/ anemia por deficiência de ferro (por exemplo, sangramento oculto), crônica ou aguda, com respectivos sinais e sintomas clínicos e laboratoriais, tais como astenia, palidez e hipoperfusão.

Reações de hipersensibilidade com suas respectivas manifestações clínicas e laboratoriais incluem asma, reações leves a moderadas que afetam potencialmente a pele, o trato respiratório, o trato gastrointestinal e o sistema cardiovascular, com sintomas tais como *rash* cutâneo, urticária, edema, prurido, rinite, congestão nasal, alterações cardio-respiratórias e, muito raramente, reações graves, como choque anafilático.

Disfunção hepática transitória com aumento das transaminases hepáticas tem sido relatada muito raramente.

Há relatos de tinitos e tonturas, que podem ser indicativos de uma sobredose.

Há relatos de hemólise e anemia hemolítica em pacientes que sofrem de deficiência grave de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD).

Há relatos de comprometimento renal e insuficiência renal aguda.

“Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”

10. SUPERDOSE

A toxicidade por salicilatos (doses acima de 100 mg/ kg/ dia por mais de 2 dias consecutivos podem ser tóxicas) pode resultar de intoxicação crônica, terapeuticamente adquirida e de intoxicação aguda (sobredose) com potencial risco de morte, que pode ser causada por ingestão acidental em crianças ou intoxicação acidental.

A intoxicação crônica por salicilatos pode ser insidiosa, uma vez que os sinais e sintomas não são específicos. A intoxicação crônica leve por salicilatos, ou salicilismo, normalmente ocorre somente após o uso repetido de altas doses. Os sintomas incluem tontura, vertigem, tinitos, surdez, sudorese, náuseas e vômitos, dor de cabeça e confusão, podendo ser controlados pela redução da dose. Tinitos podem ocorrer com concentrações plasmáticas entre 150 e 300 mcg/ mL. Reações adversas mais graves ocorrem com concentrações acima de 300 mcg/ mL.

A principal manifestação da intoxicação aguda é uma alteração grave do equilíbrio ácido - base, o qual pode variar com a idade e a gravidade da intoxicação. A apresentação mais comum nas crianças é a acidose metabólica. A gravidade da intoxicação não pode ser estimada apenas pela concentração plasmática. A absorção do ácido acetilsalicílico pode ser retardada devido à diminuição do esvaziamento gástrico, formação de concreções no estômago, ou como resultado da ingestão de preparações com revestimento entérico. O tratamento da intoxicação por ácido acetilsalicílico é determinado por sua extensão, estágio e sintomas clínicos e de acordo com as técnicas de tratamento padrão. Dentre as principais medidas deve-se acelerar a excreção do fármaco, bem como restaurar o metabolismo ácido - base e eletrolítico.

Devido aos efeitos fisiopatológicos complexos da intoxicação por salicilatos, sinais e sintomas/ achados investigativos podem incluir:

Sinais e sintomas	Achados investigativos	Medidas terapêuticas
Intoxicação leve a moderada		Lavagem gástrica, administração

		repetida de carvão ativado e diurese alcalina forçada.
Taquipneia, hiperventilação e alcalose respiratória.	Alcalemia, alcalúria	Manuseio de fluídos e eletrólitos
Diaforese		
Náusea e vômito		
Intoxicação moderada a grave		Lavagem gástrica, administrações repetidas de carvão ativado, diurese alcalina forçada e hemodiálise nos casos graves
Alcalose respiratória com acidose metabólica compensatória	Acidemia, acidúria	Manuseio de fluídos e eletrólitos
Hiperpirexia		Manuseio de fluídos e eletrólitos
Respiratórios: desde hiperventilação, edema pulmonar não cardiogênico até parada respiratória e asfixia		
Cardiovasculares: desde arritmias e hipotensão à parada cardíaca	por exemplo: pressão arterial, alteração do ECG	
Perda de fluídos e eletrólitos: desidratação, desde oligúria até insuficiência renal	por exemplo: hipocalemia, hipernatremia, hiponatremia e alteração da função renal	Manuseio de fluídos e eletrólitos
Alteração do metabolismo da glicose e cetose	Hiperglicemia, hipoglicemia (especialmente em crianças) Aumento dos níveis de cetona	
Tinitos e surdez		
Gastrintestinais: sangramento gastrointestinal		
Hematológicos: desde inibição da agregação plaquetária até a coagulopatias	por exemplo: prolongamento do tempo de protrombina, hipoprotrombinemia	
Neurológicos: encefalopatia tóxica e depressão do Sistema Nervoso Central com manifestações variando desde letargia e confusão até coma e convulsões		

“Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.”

Bayer



Science for a Better Life

MS - 1.7056.0020

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura - CRF – SP n° 16532

Fabricado por: **Bayer S.A.**

Pilar - Pcia. de Buenos Aires – Argentina

Importado por: **Bayer S.A.**

Rua Domingos Jorge, 1.100 – Socorro – 04779-900 - São Paulo – SP

CNPJ 18.459.628/0001-15

SAC 0800 7231010

sac@bayer.com

www.bayerconsumer.com.br

“Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.”



VE0114-CCDS5

Anexo B
Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
Não aplicável	Não aplicável	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	- Resultados de Eficácia	VPS	-500 MG COM CT CL AL PVC/ ACLAR X 4 (EMB MULT) -500 MG COM CT CL AL PVC/ ACLAR X 20 -500 MG COM CT CL AL PVC/ ACLAR X 100
27/06/2014	0509721/14-5	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável



Science for a Better Life

Aspirina[®] MicroAtiva

Bayer S.A.

Comprimidos Revestidos

ácido acetilsalicílico 500 mg



Science for a Better Life



Aspirina[®] MicroAtiva

ácido acetilsalicílico

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de liberação modificada contendo 500 mg de ácido acetilsalicílico. Aspirina[®] MicroAtiva combina o tamanho reduzido das partículas de ácido acetilsalicílico com um núcleo de rápida dissolução que proporcionam uma absorção mais rápida de seu ingrediente ativo.

Strips contendo 4 comprimidos e embalagens contendo 20 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

ácido acetilsalicílico..... 500 mg

Excipientes: dióxido de silício, carbonato de sódio, cera de carnaúba, hipromelose e estearato de zinco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado para:

- o alívio sintomático da febre e dores de leve a moderada como cefaleia, odontalgia, dor de garganta relacionada a resfriados, dismenorreia, mialgia ou artralgia, lombalgia e dor artrítica de pequena intensidade



Science for a Better Life

- o alívio sintomático da dor e da febre no resfriado comum ou na gripe

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O ácido acetilsalicílico é um analgésico antipirético utilizado para alívio sintomático de dores leves a moderadas. Tem sido empregado como padrão para comparação e avaliação de novas substâncias da mesma classe.

Foram incluídos 1014 pacientes em dois estudos independentes utilizando o modelo de dor pós-cirurgia dentária com o objetivo de avaliar a Aspirina[®] MicroAtiva. Os estudos clínicos foram realizados a fim de confirmar os resultados dos estudos de dissolução pré-clínicos e de farmacocinética humana, que indicaram um início de ação analgésica mais rápido sem comprometer a duração do efeito e a segurança. Estudos duplo-cegos com grupos paralelos compararam a Aspirina[®] MicroAtiva com a Aspirina[®] comprimido e com placebo. A velocidade de início de ação analgésica foi medida levando em conta dois parâmetros, a saber: 1) tempo para alcançar o primeiro alívio percebido da dor e 2) tempo para alcançar o alívio significativo da dor. Em ambos os estudos a Aspirina[®] MicroAtiva foi significativamente mais rápida ($p < 0,038\%$ - 0,001) que a Aspirina[®] comprimido e que o placebo em ambas as medidas de tempo para início de ação (primeiro alívio percebido da dor e alívio significativo da dor). Não houve diferença significativa entre a Aspirina[®] MicroAtiva e a Aspirina[®] comprimido em relação a intensidade e duração do efeito e ambos os tratamentos foram significativamente melhores que o placebo. Em relação ao tempo para alcançar o primeiro alívio percebido da dor, o início de ação da Aspirina[®] MicroAtiva foi 19,8 e 16,3 minutos para as doses de 650 mg e 1.000 mg, respectivamente, comparados com 23,7 e 20 minutos para a Aspirina[®] comprimido. Em relação ao tempo para alcançar o alívio significativo da dor, o início de ação da Aspirina[®] MicroAtiva foi 48,9 e 49,4 minutos para as doses de 650 mg e 1.000 mg, respectivamente, comparados com 119,2 e 99,2 minutos para a Aspirina[®] comprimido. O alívio significativo da dor foi duas vezes mais rápido com a



Science for a Better Life

Aspirina® MicroAtiva (49 minutos *versus* 119 minutos e 49 minutos *versus* 99 minutos) em comparação com a Aspirina® comprimido. Os estudos clínicos de eficácia demonstraram que o início de eficácia analgésica foi significativamente melhorado do ponto de vista estatístico, enquanto a eficácia geral (duração e intensidade do efeito) permaneceu inalterada. (COOPER, S.A.; VOELKER, M. *Evaluation of onset of pain relief from microionized aspirin in dental pain model. Imflammopharmacol.* 20:233-242, 2012)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Propriedades Farmacodinâmicas

O ácido acetilsalicílico pertence ao grupo dos fármacos anti-inflamatórios não-esteroides, com propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição irreversível das enzimas ciclooxigenase, envolvidas na síntese das prostaglandinas.

Estudos clínicos do ácido acetilsalicílico em doses orais variando entre 0,3 e 1,0 g demonstraram eficácia no alívio da dor de cabeça do tipo tensional, enxaqueca, dor de dente, dor de garganta, dismenorreia primária, dor muscular e articular e condições febris, como resfriados ou gripe, para a redução da temperatura corporal. Também é usado em distúrbios inflamatórios agudos e crônicos, como artrite reumatoide, osteoartrite e espondilite anquilosante.

O ácido acetilsalicílico também inibe a agregação plaquetária, bloqueando a síntese do tromboxano A₂ nas plaquetas. Por esta razão, é usado em várias indicações relacionadas ao sistema vascular, geralmente em doses diárias de 75 a 300 mg.

➤ Propriedades Farmacocinéticas

- Absorção:

Aspirina® MicroAtiva oferece alívio rápido da dor em condições de dor aguda de leve a moderada. O alívio rápido da dor é atribuído ao início rápido da ação



Science for a Better Life

devido ao tempo reduzido para se obter a concentração plasmática máxima. O tamanho reduzido das partículas do princípio ativo ácido acetilsalicílico e um componente efervescente oferecem desintegração rápida do núcleo do comprimido.

Após administração oral, a absorção gastrointestinal do ácido acetilsalicílico nesta formulação é muito rápida e completa. Durante e após a absorção, o ácido acetilsalicílico é convertido em seu principal metabólito ativo, o ácido salicílico. A média de níveis plasmáticos máximos é alcançada em aproximadamente 17,5 minutos para o ácido acetilsalicílico e em aproximadamente 45 minutos para o ácido salicílico, conforme estudos de biodisponibilidade realizados. Em comparação aos comprimidos convencionais de ácido acetilsalicílico (Aspirina®), o tempo para a concentração plasmática máxima do ácido acetilsalicílico e do ácido salicílico foi reduzido pelos fatores 2,6 e 4,0, respectivamente, com esta formulação.

Um início de ação subsequente clinicamente mais rápido foi demonstrado em estudos comparativos de eficácia clínica em mais de 1000 pacientes com dor de dente pós-operatória. Nesses estudos, o tempo até o primeiro alívio perceptível da dor, o tempo até o primeiro alívio perceptível da dor confirmado e o tempo até o alívio significativo da dor em comparação com comprimidos convencionais de ácido acetilsalicílico foram significativamente melhores do ponto de vista estatístico, enquanto a eficácia geral (duração e intensidade do efeito) permaneceu inalterada. Em comparação com comprimidos convencionais de ácido acetilsalicílico, o alívio significativo da dor foi duas vezes mais rápido (49 minutos *versus* 99 minutos).

- Distribuição:

Tanto o ácido acetilsalicílico quanto o ácido salicílico são amplamente ligados a proteínas plasmáticas e rapidamente distribuídos por todo o corpo. O ácido salicílico passa para o leite materno e atravessa a placenta.



Science for a Better Life

- Eliminação:

O ácido salicílico é eliminado predominantemente por metabolismo hepático. Seus metabólitos são o ácido salicílico, a glucuronídeo salicílico, o glucuronídeo salicílico, o ácido genticólico e o ácido genticólico.

A cinética de eliminação do ácido salicílico é dose dependente, já que o metabolismo é limitado pela capacidade das enzimas hepáticas. A meia-vida de eliminação, portanto, varia de 2 a 3 horas após doses baixas a até aproximadamente 15 horas em doses elevadas. O ácido salicílico e seus metabólitos são excretados principalmente pelos rins.

➤ Dados de segurança pré-clínicos

O perfil de segurança pré-clínico do ácido acetilsalicílico é bem documentado.

Nos testes com animais, os salicilatos em altas doses provocaram lesão renal, sem nenhuma outra lesão orgânica.

O ácido acetilsalicílico tem sido extensivamente estudado *in vivo* e *in vitro* quanto à mutagenicidade. Não foi observada nenhuma evidência relevante de potencial mutagênico. O mesmo se aplica aos estudos de carcinogenicidade.

Os salicilatos apresentaram efeitos teratogênicos em estudos com animais de espécies diferentes (por exemplo, malformações cardíacas e esqueléticas, defeitos da linha média). Foram descritos problemas de implantação, efeitos embriotóxicos e fetotóxicos, e comprometimento da capacidade de aprendizado da prole após exposição pré-natal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O ácido acetilsalicílico não deve ser utilizado nas seguintes situações:

- **hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico, a outros medicamentos que contenham salicilatos ou a qualquer um dos componentes do medicamento**



Science for a Better Life

- **histórico de crise de asma ou reações de hipersensibilidade (por exemplo, urticária, angioedema, rinite grave, choque) induzidas pela administração de salicilatos ou substâncias com ação semelhante, principalmente anti-inflamatórios não esteróides**
- **úlceras gastrintestinais agudas**
- **diátese hemorrágica**
- **insuficiência renal grave**
- **insuficiência hepática grave**
- **insuficiência cardíaca grave**
- **em associação ao metotrexato em doses maiores que 20 mg/semana com doses anti-inflamatórias do ácido acetilsalicílico ou com doses analgésicas ou antipiréticas (veja item “6. Interações medicamentosas)**
- **coadministração de anticoagulantes orais com ácido acetilsalicílico utilizado nas doses anti-inflamatórias, analgésicas ou antipiréticas e em pacientes com histórico de úlcera gastroduodenal (veja item “6. Interações medicamentosas”)**
- **a partir do início do 6º mês de gestação (acima de 24 semanas de amenorreia), (veja item “5. Advertências e precauções” – Gravidez)**

“Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.”

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Aspirina® MicroAtiva deve ser utilizada com cautela nos seguintes casos:

- **hipersensibilidade a outros analgésicos, agentes anti-inflamatórios ou antirreumáticos, ou na presença de outras alergias**
- **história de úlceras gastrintestinais, incluindo úlcera crônica ou recorrente ou história de sangramentos gastrintestinais**



Science for a Better Life

- **disfunção renal ou circulação cardiovascular comprometida (ex.: doença vascular renal, insuficiência cardíaca congestiva, depleção de volume, cirurgia de grande porte, sepse ou eventos hemorrágicos significativos), já que o ácido acetilsalicílico pode aumentar o risco de comprometimento renal e insuficiência renal aguda**
- **disfunção hepática**

O ácido acetilsalicílico pode desencadear broncoespasmo e crises de asma ou outras reações de hipersensibilidade. Os fatores de risco são: asma preexistente, febre do feno, pólipos nasais ou doença respiratória crônica. Isto também é aplicável a pacientes que apresentem reações alérgicas (por exemplo, reações cutâneas, prurido e urticária) a outras substâncias.

Devido a seu efeito inibitório sobre a agregação plaquetária que persiste por alguns dias após a administração, o ácido acetilsalicílico pode levar a um aumento da tendência a sangramentos durante e após intervenções cirúrgicas (inclusive cirurgias de pequeno porte, como por exemplo, extrações dentárias).

Em doses baixas, o ácido acetilsalicílico reduz a excreção do ácido úrico, podendo desencadear crises de gota em pacientes predispostos.

Em pacientes que sofrem da deficiência grave de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), o ácido acetilsalicílico pode induzir hemólise ou anemia hemolítica. Os fatores que podem aumentar o risco de hemólise são: dose alta, febre ou infecções agudas, por exemplo.

- Crianças

Produtos contendo ácido acetilsalicílico não devem ser utilizados por crianças e adolescentes em infecções virais com ou sem febre, sem antes consultar um médico. Em certas doenças virais, especialmente as causadas por varicela e vírus influenza A e B, há risco da Síndrome de Reye, uma doença muito rara, mas com possível risco de morte e que



Science for a Better Life

requer ação médica imediata. O risco pode aumentar durante o uso concomitante com ácido acetilsalicílico, embora a relação causal não tenha sido comprovada. Vômitos persistentes na vigência destas doenças podem ser um sinal da Síndrome de Reye.

“Crianças ou adolescentes não devem usar esse medicamento para catapora ou sintomas gripais antes que um médico seja consultado sobre a síndrome de Reye, uma rara, mas grave doença associada a este medicamento.”

- Gravidez e lactação

Gravidez

O uso do ácido acetilsalicílico é contraindicado no último trimestre de gestação, apresentando categoria de risco na gravidez D para tal período. Durante os dois primeiros trimestres de gestação, o ácido acetilsalicílico deve ser utilizado com cautela, se realmente necessário, apresentando categoria de risco na gravidez C para tal período.

“Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.”

A inibição da síntese das prostaglandinas pode afetar adversamente a gestação e/ou o desenvolvimento embrionário/fetal. Dados de estudos epidemiológicos chamam a atenção quanto a um aumento de risco de aborto e de malformações após o uso de inibidores da síntese de prostaglandinas no início da gravidez. Acredita-se que o risco aumente com a dose e duração do tratamento. Os dados disponíveis não confirmam qualquer associação entre a ingestão do ácido acetilsalicílico e um aumento do risco de aborto. Para o ácido acetilsalicílico, os dados epidemiológicos disponíveis sobre malformações não são consistentes,



Science for a Better Life

porém um risco maior de gastrosquise não pode ser excluído. Um estudo prospectivo com aproximadamente 14.800 gestantes expostas no início da gestação (1° ao 4° mês) não demonstrou qualquer associação com uma elevada taxa de malformações.

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (veja item “3. Características farmacológicas” - Dados de Segurança Pré-Clínica).

Medicamentos a base de ácido acetilsalicílico somente devem ser utilizados durante o primeiro e segundo trimestre da gestação, se realmente necessários; nestes períodos ou em mulheres que estejam tentando engravidar, as doses e a duração do tratamento devem ser as menores possíveis.

Durante o terceiro trimestre de gravidez, todos os inibidores da síntese de prostaglandinas podem expor:

- o feto a:
 - toxicidade cardiopulmonar (com fechamento prematuro do ducto arterioso e hipertensão pulmonar);
 - disfunção renal, que pode progredir para insuficiência renal com oligohidramnio
- a mãe e a criança no final da gravidez a:
 - possível aumento do tempo de sangramento, pelo efeito anti-agregante plaquetário que pode ocorrer até mesmo após doses muito baixas;
 - inibição das contrações uterinas provocando trabalho de parto retardado ou prolongado.

Conseqüentemente, o ácido acetilsalicílico é contraindicado para gestantes que estejam após o quinto mês de gravidez, ou seja, acima de 24 semanas sem menstruar (em amenorreia).

Lactação



Science for a Better Life

Os salicilatos e seus metabólitos são excretados no leite materno em pequenas quantidades. O uso deste medicamento não é recomendado durante a amamentação. A amamentação deve ser interrompida durante o uso regular (contínuo) ou de altas doses deste medicamento.

- Capacidade para dirigir veículos e operar máquinas

Não se observaram efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Seguir as definições aplicáveis no texto subsequente:

Doses anti-inflamatórias de ácido acetilsalicílico são definidas como " ≥ 1 g sob a forma de dose única e/ou ≥ 3 g por dia". Doses analgésica ou antipirética de ácido acetilsalicílico são definidas como " ≥ 500 mg como dose única e/ou <3 g por dia".

Várias substâncias estão envolvidas em interações, devido às suas propriedades inibidoras de agregação plaquetária: abciximabe, ácido acetilsalicílico, cilostazol, clopidogrel, epoprostenol, eptifibatida, iloprostá, trometamol, prasugrel, ticlopidina, tirofibana, ticagrelor.

A utilização de múltiplos inibidores da agregação de plaquetas aumenta o risco de sangramento, assim como a sua combinação com a heparina ou moléculas relacionadas, anticoagulantes orais ou outros trombolíticos, e conseqüentemente, deve ser feita a manutenção da monitoramento clínico regularmente.

Interações contraindicadas



Science for a Better Life

- metotrexato em doses maiores que 20 mg/semana utilizado com ácido acetilsalicílico nas doses anti-inflamatórias, analgésicas ou antipiréticas: aumento da toxicidade de metotrexato, em especial a toxicidade hematológica (devido à redução na depuração renal do metotrexato pelo ácido acetilsalicílico) (veja item “4. Contraindicações”).

- anticoagulantes orais utilizados com ácido acetilsalicílico nas doses anti-inflamatórias, analgésicas ou antipiréticas e em pacientes com histórico de úlcera gastroduodenal: risco aumentado de hemorragia (veja item “4. Contraindicações”).

Interações não recomendadas

- outros fármacos anti-inflamatórios não-esteróides com salicilatos em altas doses: aumento do risco de úlceras e sangramento gastrointestinal devido a efeito sinérgico.

- heparinas de baixo peso molecular (e moléculas relacionadas) e as heparinas não fracionadas em doses anticoagulantes, ou em pacientes idosos (≥ 65 anos), independente da dose de heparina, e para doses anti-inflamatórias, analgésicas ou antipiréticas do ácido acetilsalicílico: risco aumentado de hemorragia (inibição da agregação plaquetária e agressão da mucosa gastroduodenal pelo ácido acetilsalicílico). Outro medicamento anti-inflamatório, analgésico ou antipirético deve ser usado.

- clopidogrel (além das indicações aprovadas para essa combinação em pacientes com síndrome coronariana aguda): risco aumentado de hemorragia. Se a coadministração não puder ser evitada, é recomendado o monitoramento clínico.

- ticlopidina: aumento do risco de hemorragia. Se a coadministração não puder ser evitada, é recomendado o monitoramento clínico.

- uricosúricos, como benzbromarona e probenecida: diminuição do efeito uricosúrico (competição com o ácido úrico pela eliminação tubular renal).



Science for a Better Life

- glicocorticóides sistêmicos, exceto a hidrocortisona utilizada como terapia de reposição na doença de Addison: diminuição dos níveis de salicilato plasmático durante o tratamento com corticosteroides e risco de superdose de salicilato após interrupção do tratamento, por aumento da eliminação de salicilatos pelos corticosteroides, aumentando o risco de hemorragia.
- pemetrexede em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (depuração de creatinina entre 45 mL/min e 80 mL/min): risco aumentado de toxicidade pelo pemetrexede (devido à diminuição da depuração renal do pemetrexede pelo ácido acetilsalicílico) com doses anti-inflamatórias do ácido acetilsalicílico.
- anagrelida: risco aumentado de hemorragia e diminuição do efeito antitrombótico. Se a coadministração não puder ser evitada, é recomendado o monitoramento clínico.

Interações que requerem precaução para uso

- diuréticos (por exemplo: furosemida, bumetanida, diuréticos de alça; hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida (diuréticos tiazídicos); espironolactona, amilorida (diuréticos poupadores de potássio); manitol (diurético osmótico)), inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) (por exemplo: captopril, ramipril, enalapril, lisinopril) e os antagonistas dos receptores da angiotensina II (por exemplo: losartana, valsartana) utilizados com ácido acetilsalicílico nas doses anti-inflamatórias, analgésicas ou antipiréticas: insuficiência renal aguda pode ocorrer em pacientes desidratados, devido à diminuição da taxa de filtração glomerular secundária à diminuição da síntese de prostaglandinas renais. Além disso, pode ocorrer redução do efeito anti-hipertensivo. Certifique-se de que o paciente está hidratado e a função renal é monitorada no início do tratamento.



Science for a Better Life

- metotrexato em doses iguais ou inferiores a 20 mg/semana utilizado com ácido acetilsalicílico nas doses anti-inflamatórias, analgésicas ou antipiréticas: aumento da toxicidade hematológica do metotrexato (diminuição da depuração renal do metotrexato por agentes anti-inflamatórios em geral e deslocamento do metotrexato, ligado às proteínas plasmáticas, pelos salicilatos).
- clopidogrel (nas indicações aprovadas para essa combinação em pacientes com síndrome coronariana aguda): risco aumentado de hemorragia. É recomendado o monitoramento clínico.
- gastrointestinais de ação local, antiácidos e carvão: excreção renal aumentada do ácido acetilsalicílico devido a alcalinização da urina. Recomenda-se administrar medicações gastrointestinais de ação local e antiácidos com pelo menos 2 horas de intervalo da administração do ácido acetilsalicílico.
- pemetrexede em pacientes com função renal normal: risco aumentado da toxicidade pelo pemetrexede (devido à diminuição da depuração renal do pemetrexede pelo ácido acetilsalicílico) com doses anti-inflamatórias do ácido acetilsalicílico. A função renal deve ser monitorada.

Outras interações

- glicocorticoides (exceto a hidrocortisona utilizada na terapia de reposição) com doses analgésicas e antipiréticas do ácido acetilsalicílico: risco aumentado de hemorragia.
- deferasirox com doses anti-inflamatórias, analgésicas ou antipiréticas do ácido acetilsalicílico: risco aumentado de úlceras e hemorragias gastrointestinais.
- heparinas de baixo peso molecular (e moléculas relacionadas) e as heparinas não fracionadas em doses preventivas em pacientes com menos de 65 anos de idade: a coadministração atua em diferentes níveis da



Science for a Better Life

hemostasia aumentando o risco de hemorragia. Portanto, em pacientes com menos de 65 anos de idade, a coadministração de heparinas em doses de prevenção (ou moléculas relacionadas) e ácido acetilsalicílico, qualquer que seja a dose, deve ser considerada através da manutenção do monitoramento clínico e monitoramento laboratorial, conforme necessário.

- trombolíticos/ outros inibidores da agregação plaquetária/ hemostasia: aumento do risco de sangramento.

- inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs): aumento do risco de sangramento do trato gastrointestinal alto por possível efeito sinérgico (por exemplo: citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina).

- digoxina: a diminuição da excreção renal provoca elevação das concentrações plasmáticas de digoxina.

- medicamentos para diabetes, como por exemplo, insulina e sulfonilureias: aumento do efeito hipoglicemiante por altas doses do ácido acetilsalicílico via ação hipoglicêmica do ácido acetilsalicílico e deslocamento da sulfonilureia ligada às proteínas plasmáticas.

- ácido valpróico: aumento da toxicidade do ácido valpróico por deslocamento dos sítios de ligação às proteínas.

- álcool: aumento do dano à mucosa gastrointestinal e aumento do tempo de sangramento pelos efeitos aditivos do ácido acetilsalicílico e álcool.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”



Science for a Better Life

“Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.”

Aspirina® MicroAtiva é um comprimido redondo e branco. Cada comprimido traz gravado de um lado “BA 500” e do outro a cruz Bayer.

“Antes de usar observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tomar os comprimidos preferencialmente após as refeições, com bastante líquido.

Adultos:

1 a 2 comprimidos com repetição de dose conforme necessário após um período mínimo de 4 horas. A dose diária máxima não deve exceder 6 comprimidos.

Idosos:

1 comprimido com repetição de dose conforme necessário após um período mínimo de 4 horas. A dose diária máxima não deve exceder 4 comprimidos.

Crianças com mais de 12 anos de idade (40 kg ou mais):

1 comprimido com repetição de dose conforme necessário após um período mínimo de 4 horas. A dose diária máxima não deve exceder 3 comprimidos.

O ácido acetilsalicílico não deve ser tomado por mais de 3 dias para febre e 3 a 4 dias para dor, salvo sob orientação médica.



Science for a Better Life

O ácido acetilsalicílico deve ser usado com cautela em pacientes com função renal ou hepática prejudicada ou problemas de circulação.

"Este medicamento não deve ser partido ou mastigado."

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas listadas a seguir foram identificadas durante o uso pós aprovação do ácido acetilsalicílico. Considerando que as reações são reportadas voluntariamente e afetadas por vários fatores, não é possível estimar a frequência das reações adversas.

Podem ocorrer distúrbios do trato gastrointestinal superior e inferior como sinais e sintomas de dispepsia, dor gastrointestinal e abdominal; raramente inflamação gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, levando potencialmente, mas raramente, a hemorragia e perfuração gastrointestinal, com respectivos sinais e sintomas clínicos e laboratoriais.

Por seu efeito inibitório sobre as plaquetas, o ácido acetilsalicílico pode estar associado a um aumento do risco de sangramento. Foram observados sangramentos tais como hemorragia peri-operatória, hematomas, epistaxe, sangramento urogenital e sangramento gengival.

Foram raros a raríssimos os relatos de sangramentos graves, como hemorragia do trato gastrointestinal, hemorragia cerebral (especialmente em pacientes com hipertensão não controlada e/ ou em uso concomitante de agentes anti-hemostáticos), que em casos isolados podem ter potencial risco de morte.

A hemorragia pode provocar anemia pós-hemorrágica/por deficiência de ferro (por exemplo, sangramento oculto) crônica ou aguda com respectivos sinais e sintomas clínicos e laboratoriais, tais como astenia, palidez e hipoperfusão.



Science for a Better Life

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade com suas respectivas manifestações clínicas e laboratoriais, inclusive síndrome asmática, reações leves a moderadas que potencialmente afetam a pele, o trato respiratório, o trato gastrointestinal e o sistema cardiovascular, com sintomas tais como erupção cutânea, urticária, edema, prurido, rinite, congestão nasal, alterações cardio – respiratórias e, muito raramente, reações graves, incluindo choque anafilático.

Muito raramente foi relatada disfunção hepática transitória com elevação das transaminases hepáticas.

Há relatos de zumbidos e tonturas, que podem ser indicativos de sobredose.

Hemólise e anemia hemolítica em pacientes com formas severas de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) foram relatadas.

Insuficiência renal e falência renal aguda foram relatadas.

O ácido acetilsalicílico pode causar a síndrome de Reye, uma rara, mas grave reação, com possível risco de morte, que se apresenta como distúrbio da consciência, comportamento anormal ou vômitos, em crianças com doença viral (veja item “5. Advertências e Precauções”).

“Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”

10. SUPERDOSE

A intoxicação por salicilatos (doses acima de 100 mg/kg/dia por mais de 2 dias consecutivos podem ser tóxicas) pode resultar em intoxicação crônica, terapeuticamente adquirida e de intoxicação aguda (sobredose) com potencial risco de morte, que pode ser causada por ingestão acidental em crianças ou intoxicação acidental.



A **intoxicação crônica** por salicilatos pode ser insidiosa, uma vez que os sinais e sintomas são inespecíficos. A intoxicação crônica leve por salicilatos, ou salicilismo, normalmente ocorre somente após o uso repetido de altas doses. Os sintomas incluem tontura, vertigem, zumbidos, surdez, sudorese, náuseas e vômitos, cefaleia e confusão, podendo ser controlados pela redução da dose. Zumbidos podem ocorrer com concentrações plasmáticas entre 150 e 300 mcg/mL. Reações adversas mais graves ocorrem com concentrações acima de 300 mcg/mL.

A principal manifestação da **intoxicação aguda** é um distúrbio grave do equilíbrio ácido - base, que pode variar com a idade e gravidade da intoxicação. A apresentação mais comum nas crianças é a acidose metabólica. A gravidade da intoxicação não pode ser estimada apenas pela concentração plasmática. A absorção do ácido acetilsalicílico pode ser retardada pela diminuição do esvaziamento gástrico, formação de concreções no estômago, ou pela ingestão de formulações com revestimento entérico. O manejo da intoxicação por ácido acetilsalicílico é determinado pela sua extensão, estágio, sintomas clínicos e de acordo com as técnicas de tratamento padrão para intoxicação. As principais medidas são acelerar a excreção do fármaco, bem como restaurar o metabolismo ácido – base e eletrolítico.

Devido aos complexos efeitos fisiopatológicos da intoxicação por salicilatos, sinais e sintomas/ achados clínicos e laboratoriais podem incluir:

Sinais e sintomas	Achados clínicos e laboratoriais	Medidas terapêuticas
Intoxicação leve a moderada		Lavagem gástrica, administração repetida de carvão ativado e diurese alcalina forçada.



Science for a Better Life

Taquipnéia, hiperventilação e alcalose respiratória.	Alcalemia, alcalúria	Manejo de fluidos e eletrólitos
Diaforese (Perspiração)		
Náusea e vômito		
Intoxicação moderada a grave		Lavagem gástrica, administrações repetidas de carvão ativado, diurese alcalina forçada e hemodiálise nos casos graves
Alcalose respiratória com acidose metabólica compensatória	Acidemia, acidúria	Manejo de fluidos e eletrólitos
Hiperpirexia		Manejo de fluidos e eletrólitos
Manifestações respiratórias: desde hiperventilação, edema pulmonar não cardiogênico até parada respiratória e asfixia		
Manifestações cardiovasculares: desde arritmias e hipotensão até parada cardíaca	por exemplo: alteração da pressão arterial e do ECG	
Perda de fluidos e eletrólitos: desidratação, oligúria, insuficiência renal	por exemplo: hipocalemia, hipernatremia, hiponatremia e alteração da função	Manejo de fluidos e eletrólito



Science for a Better Life

	renal	
Alteração do metabolismo da glicose, cetose	Hiperglicemia, hipoglicemia (especialmente em crianças). Aumento dos níveis de cetona	
Zumbido e surdez		
Manifestações gastrintestinais: sangramento gastrintestinal		
Manifestações hematológicas: variando desde inibição da agregação plaquetária até coagulopatias	por exemplo: tempo de protrombina prolongado, hipoprotrombinemia	
Manifestações neurológicas: encefalopatia tóxica e depressão do Sistema Nervoso Central com manifestações variando desde letargia e confusão até coma e convulsões		

“Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.”

MS - 1. 7056.0020



Science for a Better Life

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura - CRF – SP n° 16532

Fabricado por: Bayer Bitterfeld GmbH.

Bitterfeld-Wolfen – Alemanha

Importado por: Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1.100 – Socorro – 04779-900 - São Paulo – SP

CNPJ 18.459.628/0001-15

www.bayerconsumer.com.br

SAC 0800 7231010

sac@bayer.com

“Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.”



VE 0115



Science for a Better Life

Anexo B
Histórico de alteração para a bula
Bula Profissional de Saúde

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
Não aplicável	Não aplicável	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	VP e VPS	-550 MG COM REV LIB MOD CT STR AL PAPER X 20