



MELHORAL[®] ADULTO
(ácido acetilsalicílico + cafeína)

Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Comprimido

500mg + 30mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

MELHORAL[®] ADULTO
ácido acetilsalicílico + cafeína

APRESENTAÇÃO

Comprimido.

Embalagem com 25 blisters contendo 8 comprimidos

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

ácido acetilsalicílico.....500mg

cafeína.....30,0mg

excipientes q.s.p..... 1 comprimido

(amido, hipromelose e triacetina)

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado como analgésico e antitérmico no tratamento sintomático da gripe e do resfriado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Ensaio clínico sugerem que doses de 65mg ou mais por dia da cafeína podem melhorar a analgesia associada a outros analgésicos nas dores neuropáticas. Em estudo duplo-cego aleatorizado, mais de 500 pacientes pós-parto foram avaliadas recebendo ácido acetilsalicílico com cafeína comparado com acetaminofeno ou ácido acetilsalicílico isolados. O grupo medicado com ácido acetilsalicílico e cafeína foi o que apresentou alívio mais rápido e significativo da dor (primeiras duas horas), demonstrando a capacidade da cafeína de acelerar a resposta analgésica do ácido acetilsalicílico.¹

Laska e cols. fizeram um levantamento de estudos publicados, abrangendo mais de 10.000 pacientes em cerca de 20 anos, avaliando a cafeína como adjuvante analgésico. Dentre os diversos estudos avaliados, incluíram-se pesquisas em pacientes pós-parto (cólicas e dores de episiotomia), cirurgias orais e cefaleias. O levantamento bibliográfico concluiu que a associação com cafeína potencializa os efeitos do ácido acetilsalicílico de forma significativa na relação de 1,41 (95% IC, 1,23 - 1,63), o que significa que para se obter o mesmo efeito da associação, a dose de ácido acetilsalicílico isolado deveria ser 40% maior.²

Estudo de Lieberman e cols demonstrou que a associação da cafeína e ácido acetilsalicílico tem efeitos positivos sobre aspectos do humor e desempenho em pacientes com quadros dolorosos, em relação ao analgésico utilizado isoladamente.³

Em estudo aleatorizado e controlado, em pacientes com dores de garganta, a associação ácido acetilsalicílico e cafeína foi superior ao ácido acetilsalicílico isolado como analgésico e equivalente como antipirético, considerando a cafeína como adjuvante analgésico.⁴

Em pacientes portadores de cefaleias, a associação ácido acetilsalicílico e cafeína foi superior ao paracetamol em todos os parâmetros de eficácia estudados (tempo, intensidade da resposta, porcentagem de falhas), com ênfase especial na velocidade da resposta analgésica.¹

Referências bibliográficas:

1. Rubin A, Winter LA. Double-blind randomized study of an aspirin-caffeine combination, versus acetaminophen versus placebo in patients with moderate to severe post-partum pain. J Int Med Res. 1984;12(6):338-45.
2. Laska EM, Sunshine F, Elvers WB, et al. Caffeine as analgesic adjuvant. JAMA. 1984;251(13):1711-8.
3. Lieberman HR, Wurtman RJ, Emde GG, et al. The effects of caffeine and aspirin on mood and performance. J Clin Psychopharmacol. 1987;7(5):315-20.
4. Schachtel BP, Fillingim JM, Lane AC, et al. Caffeine as an analgesic adjuvant. A double-blind study comparing aspirin with caffeine to aspirin and placebo in patients with sore throat. Arch Intern Med. 1991;151(4):733-7.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O processo inflamatório é essencial no conjunto dos mecanismos de defesa de que o organismo dispõe, tanto para neutralizar agentes patogênicos como para reparar lesões teciduais. Por outro lado, um estado inflamatório exagerado ou prolongado resultará em um quadro doloroso persistente, degeneração articular e outras doenças crônicas.

Alguns compostos resultantes da cascata do ácido araquidônico, nomeadamente as prostaglandinas, desempenham um papel essencial nos processos relacionados com a dor, febre e inflamação. As prostaglandinas intervêm em vários processos, particularmente na estimulação do músculo liso, regulação da biossíntese de esteroides, inibição da secreção gástrica, inibição e estimulação da agregação plaquetária, regulação da transmissão nervosa, sensibilização à dor e mediação da resposta inflamatória.

Ácido acetilsalicílico

Atividade anti-inflamatória

A atividade do ácido acetilsalicílico se dá através da inibição da ciclooxigenase (COX). A COX é responsável pela conversão do ácido araquidônico em prostaglandina. As prostaglandinas induzem a vasodilatação e aumentam a permeabilidade do tecido, promovendo o influxo de fluidos e leucócitos. O ácido acetilsalicílico não apenas diminui a permeabilidade capilar, mas também reduz a distribuição das enzimas pelas isoenzimas.

Os salicilatos podem inibir competitivamente a formação de prostaglandinas. Apesar de muitos dos efeitos terapêuticos e adversos destes medicamentos poderem resultar da inibição da síntese de prostaglandinas em vários tecidos (e da consequente redução da atividade das prostaglandinas), outras ações podem também contribuir significativamente para os efeitos terapêuticos.

Os efeitos analgésico, antipirético e anti-inflamatório do ácido acetilsalicílico devem-se à ação da porção acetil e do salicilato da molécula intacta, bem como à ação do ácido salicílico (metabólito ativo).

Atividade analgésica

Produz analgesia por uma ação periférica obstruindo a propagação do impulso da dor e através de uma ação central, possivelmente no hipotálamo.

A ação periférica pode predominar e envolve provavelmente a inibição da síntese das prostaglandinas e possivelmente a inibição da síntese e/ou ações de outras substâncias que sensibilizam os receptores da dor aos estímulos mecânicos ou químicos

Atividade antipirética

O ácido acetilsalicílico pode produzir antipirese agindo centralmente no hipotálamo, centro regulador do calor; produzindo vasodilatação periférica, tendo como resultado um aumento do fluxo sanguíneo cutâneo, da sudorese, e da perda de calor.

A ação central pode envolver a inibição da síntese de prostaglandinas no hipotálamo; contudo, há alguma evidência de que as febres causadas por pirógenos endógenos que não agem através do mecanismo das prostaglandinas podem também responder à terapia com salicilatos. Raramente o ácido acetilsalicílico diminui a temperatura corporal de pacientes afebris.

Efeito inibidor da ação plaquetária

O efeito antiagregante plaquetário do ácido acetilsalicílico está relacionado com a capacidade do composto agir como um mediador de acetil à membrana da plaqueta. O ácido acetilsalicílico afeta a função das plaquetas inibindo a COX impedindo a formação do tromboxano A₂ (agente agregante). Esta ação é irreversível e os efeitos persistem durante a vida das plaquetas expostas. O ácido acetilsalicílico pode também inibir a formação de prostaciclina (prostaglandina I₂), que são inibidores da agregação plaquetária nos vasos sanguíneos, no entanto, esta ação é reversível. Doses inferiores a 100mg por dia podem não inibir a síntese de prostaciclina.

Cafeína

A cafeína é farmacologicamente similar a outras drogas xantínicas como a teobromina e a teofilina. Entretanto, estas substâncias são diferentes quanto à intensidade de suas ações nas diversas estruturas orgânicas. Assim, os efeitos da cafeína no SNC e nos músculos esqueléticos são maiores que os das outras xantinas. Em outros locais, a teofilina apresenta maior atividade do que a cafeína. A cafeína inibe competitivamente a fosfodiesterase, enzima que degrada o AMP-cíclico. O aumento dos níveis intracelulares do AMP-cíclico é responsável por muitas das ações farmacológicas da cafeína.

Efeito sobre o Sistema Nervoso Central

A cafeína estimula todas as áreas do SNC. Doses orais de 100 a 200mg estimulam o córtex cerebral produzindo um fluxo de pensamento mais rápido e claro, maior disposição em pacientes com fadiga e melhor coordenação motora.

Os efeitos corticais da cafeína são moderados e de curta duração, quando se compara com os produzidos pelas anfetaminas. Em doses ligeiramente maiores que as habituais, estimulam os centros vagais modulares, respiratórios e vasomotores, originando bradicardia, vasoconstrição e aumento da frequência respiratória.

Efeitos cardiovasculares

A cafeína produz efeito inotrópico no miocárdio e efeito cronotrópico positivo sobre o nódulo sinoatrial causando aumento passageiro na frequência cardíaca, força de contração, ejeção cardíaca e trabalho cardíaco.

A cafeína produz efeito vasoconstritor cerebral e vasodilatador periférico, diminuindo a resistência periférica. O efeito desta diminuição (e possivelmente a estimulação cardíaca vagal) sobre a pressão arterial é compensado pelo aumento da ejeção cardíaca (e possivelmente estimulação da área vasomotora medular).

O efeito geral da cafeína sobre o coração e pressão arterial depende da predominância dos efeitos do SNC ou dos efeitos periféricos. Geralmente doses terapêuticas de cafeína aumentam discretamente a pressão arterial em pessoas saudáveis. A ingestão crônica de cafeína tem pequeno ou nenhum efeito sobre a pressão arterial, frequência cardíaca, concentração plasmática de catecolaminas, ou atividade da renina plasmática. Indivíduos com hipertensão arterial discreta não parecem apresentar aumento da susceptibilidade para efeitos pressores da cafeína ou maior resistência à tolerância para os efeitos cardiovasculares que se desenvolvem com a administração prolongada.

Outros efeitos

A cafeína estimula a musculatura esquelética voluntária, aumenta a força de contração e diminui a fadiga muscular. Também estimula a secreção gástrica das células parietais. Ela aumenta o fluxo sanguíneo renal e a filtração glomerular e diminui a reabsorção de sódio e água nos túbulos proximais, ocasionando leve diurese; estimula a glicogênese e a lipólise, mas o aumento dos lipídeos plasmáticos e da glicemia é usualmente insignificante.

FARMACOCINÉTICA

Ácido acetilsalicílico

Absorção

A absorção é geralmente rápida e completa após administração oral, mas pode variar de acordo com o salicilato usado, a dosagem, e outros fatores, tais como, a taxa da dissolução do comprimido e o pH gástrico ou intraluminal. O ácido acetilsalicílico é absorvido em parte pelo estômago, e na sua maioria pelos segmentos proximais do intestino delgado.

O ácido acetilsalicílico é pouco solúvel no estômago (meio ácido) e os precipitados podem coalescer formando blocos, retardando desse modo a absorção por 8-24 horas. Apesar do pH mais elevado do intestino delgado, a maior área de superfície permite a absorção do salicilato, e esta ocorre rapidamente em doses terapêuticas. Entretanto, a absorção após uma overdose é geralmente mais lenta, e as concentrações plasmáticas podem continuar elevadas até 24 horas após a ingestão. A absorção será mais atrasada se for ingerida em uma preparação entérica revestida.

Os alimentos diminuem a taxa, mas não a extensão da absorção. Após a administração retal, a absorção será atrasada e incompleta em comparação com a absorção após a administração oral de doses iguais.

Distribuição

Tanto o ácido acetilsalicílico como o ácido salicílico ligam-se amplamente às proteínas (80%) e são rapidamente distribuídos a todas as partes do organismo, enquanto o restante se mantém ativo, no estado ionizado.

A ligação às proteínas é dose dependente. A saturação de locais de ligação conduz a um aumento do salicilato livre e a uma toxicidade aumentada. A ligação dos salicilatos à albumina diminui à medida que a concentração plasmática de salicilato aumenta, com a redução da concentração de albumina no plasma ou disfunção renal e durante a gravidez.

O salicilato é distribuído para a maioria dos tecidos do organismo e para quase todos os líquidos transcelulares; atravessa facilmente a barreira placentária. O volume de distribuição das doses habituais de ácido acetilsalicílico em indivíduos normais é, em média, cerca de 170mL/Kg de peso corporal. A acidose aumenta o volume de distribuição pelo aumento da penetração nos tecidos.

As concentrações máximas do salicilato no leite materno variam de 173 - 483mcg por ml, medidas 5 -8 h após a ingestão materna de uma dose única de 650mg.

Biotransformação

A maior parte dos salicilatos são hidrolizados em salicilato no trato gastrointestinal, no fígado e no sangue que será posteriormente metabolizado no fígado. A metabolização do ácido acetilsalicílico é feita por

esterases hepáticas que dão origem à vários metabólitos inativos. Em pequenas doses, aproximadamente 80% do ácido salicílico e a conjugação com o ácido glicurônico forma salicilacil-glicurônicos e salicifenil-glicurônicos. Mas estas vias metabólicas têm uma capacidade limitada. Quantidades pequenas de ácido salicílico são também hidroxiladas a ácido gentísico.

O tempo da meia-vida do ácido acetilsalicílico é de 15-20 minutos, sendo rapidamente hidrolisado a ácido salicílico. O tempo de meia-vida do salicilato plasmático em doses terapêuticas, dependendo da dose e pH urinário, é 2 a 5h, mas em situação de overdose aumenta para 18-36h. No leite materno (como salicilato) o tempo de meia-vida é aproximadamente 3,8-12,5 h (média de 7,1 h) após uma dose única de 650mg de ácido acetilsalicílico. Depois da administração oral e dependendo das doses administradas, observam-se salicilatos no plasma ao final de 5-30 min. e as concentrações máximas obtêm-se passado 0,25 - 2 horas.

As concentrações séricas observadas são em geral:

Analgésico e antipirético: 2,5-5mg por 100mL; estas concentrações são alcançadas geralmente com uma dose única.

Cinética de eliminação

A cinética de eliminação do ácido salicílico depende da dose, uma vez que o metabolismo é limitado pela capacidade das enzimas hepáticas. É uma cinética de 1ª ordem.

Na presença de doses terapêuticas, o ácido salicílico é metabolizado no fígado e eliminado em 2-3 horas.

A eliminação é essencialmente renal (90%): principalmente como ácido salicílico livre e metabólitos conjugados, 75% na forma de ácido salicilúrico, 15% na forma de glucurônicos e 10% na forma de ácido salicílico.

A excreção total do ácido salicílico não aumenta proporcionalmente com a dose, mas a excreção de ácido salicílico não metabolizado é aumentada com doses mais elevadas. Há também grandes diferenças interindividuais na cinética de eliminação. Além disso, a taxa de excreção de ácido salicílico total e a quantidade do ácido salicílico livre eliminado aumentam na urina alcalina e diminuem na urina ácida.

A excreção de salicilato livre é extremamente variável e depende da dose e do pH urinário. Na urina alcalina, mais de 30% do fármaco ingerido pode ser eliminado como salicilato livre, enquanto que na urina ácida essa porcentagem pode ser apenas de 2%.

Cafeína

Absorção

A forma não dissociada da molécula da cafeína é solúvel na membrana gástrica sendo, por isso, bem absorvida pela via gastrointestinal, distribuindo-se em todo o organismo, encontrando-se, portanto uniformemente em todos os tecidos. Aproximadamente 99% são absorvidas por via oral e após 15 a 45 minutos obtêm-se o pico da concentração plasmática. Também é bem absorvida através da via subcutânea e da pele, e a absorção após a injeção intramuscular pode ser mais lenta que a administração oral.

A cafeína não tem um efeito significativo de primeira passagem, passa rapidamente para a saliva e é rapidamente distribuída no leite, tendo o leite humano 75% dos níveis plasmáticos.

Estudos mostram que a cafeína ingerida em doses de 35 a 336mg pela lactante dá origem a concentrações plasmáticas de 2,4 a 4,7mg/mL, concentrações salivares de 1,3 a 9,2mg/mL e origina concentrações no leite materno que indicam que a criança vá ingerir diariamente entre 1,3 a 3,1mg. Embora não cause problemas de imediato, é referido que pode provocar irritabilidade bem como interferir no sono da criança.

Atravessa a barreira placentária, no entanto apenas 1% da quantidade ingerida pela mãe atinge fetos humanos. A ingestão de alimentos não afeta a absorção da cafeína.

O clearance da cafeína é aproximadamente 1-3mg/Kg/min., no entanto, como a farmacocinética da cafeína é dependente da dose, para maiores doses, há diminuição do clearance, o que sugere uma saturação do metabolismo, portanto para os altos níveis séricos, a eliminação segue a cinética de ordem zero.

O tempo de meia-vida plasmática da cafeína para os adultos é entre duas e quatro horas, no entanto, este tempo pode estar aumentado para cerca de nove horas em caso de overdose. O tempo de meia-vida é também prolongado por outros fatores, tais como em casos de disfunção hepática (cirrose e hepatites virais), durante a gravidez, onde nos últimos meses de gestação pode chegar ao dobro e devido ao uso prolongado de anticoncepcionais hormonais orais. O tempo de meia-vida está também aumentado em fetos e neonatos, com o tempo de meia-vida de 80-100h, devendo-se presumivelmente a uma deficiência em enzimas do P- 450 no feto e neonatos.

Em oposição, o tempo de meia-vida pode estar diminuído nos tabagistas, desportistas e quando da ingestão de indutores das enzimas microssomais hepáticas, como por exemplo, o fenobarbital. O tempo de meia-vida da cafeína não é afetado pela obesidade nem pela idade.

Cinética de eliminação e metabolização

A eliminação da cafeína é rápida após a biotransformação, embora a retenção seja aumentada durante a gravidez em humanos e em fetos e neonatos. Dois exemplos em particular do metabolismo e eliminação dão-se durante a gravidez em humanos e em fetos e neonatos. Estudos em mulheres grávidas demonstraram que a eliminação da cafeína está significativamente reduzida durante este período, o que aumenta um possível risco de toxicidade para o feto e para a mãe. Nos recém-nascidos a cafeína apresenta um tempo de meia-vida plasmática na ordem de quatro dias, comparada com os adultos que é entre duas e quatro horas, estando este tempo de meia-vida dependente de uma excreção urinária lenta da cafeína, que é muito, muito pouco ou nada metabolizada. Existem vários fatores que afetam a farmacocinética, sendo eles:

- Exercício físico: O exercício moderado em humanos produz um aumento substancial na concentração plasmática, uma aceleração da taxa de eliminação e uma diminuição do volume de distribuição.
- Dieta: Em humanos foi demonstrado que a dieta pode afetar a farmacocinética, sendo o tempo de meia-vida reduzido aproximadamente em 20% após duas ou três refeições contendo vegetais, como por exemplo, a couve.
- Tabagismo: O tempo de meia-vida da cafeína nos fumantes é aproximadamente metade do que nos não fumantes.
- Ciclo menstrual: A eliminação da cafeína flutua ao longo do ciclo menstrual, com menor eliminação na fase lútea, após o início da menstruação.

Farmacocinética da associação

A biodisponibilidade do salicilato em associação com a cafeína foi estudada por Dahanukar e cols. Reforçando o potencial efeito na fase de absorção, possivelmente pela redução do pH do estômago (o pH ideal para absorção do ácido acetilsalicílico está entre 2,5 e 4,0), via estimulação das células parietais pela cafeína, assim como o aumento do fluxo sanguíneo mucoso, aumentando seus níveis de AMP cíclico. Estudo de Thithapandha e cols demonstrou as repercussões farmacocinéticas da cafeína sobre o ácido acetilsalicílico.

O estudo demonstrou que a cafeína aumentou significativamente a taxa de aparecimento bem como as concentrações máximas de salicilato no plasma em cerca de 31% e 15%, respectivamente. A área sob a parâmetros farmacocinéticos permaneceram inalterados. O estudo concluiu que a cafeína pode aumentar a biodisponibilidade do salicilato em humanos sem outros efeitos de depósito.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico, a outros salicilatos ou a qualquer outro componente da fórmula do produto.

Este medicamento, em razão do ácido acetilsalicílico, não deve ser empregado em pacientes com predisposição a dispepsias ou sabidamente portadores de alguma lesão da mucosa gástrica. Não deve ser administrado a pacientes com intolerância gástrica ao ácido acetilsalicílico e portadores de lesão hepática grave, além de pacientes hemofílicos.

Pelo conteúdo de ácido acetilsalicílico, Melhoral® Adulto é contraindicado em casos de dengue suspeita ou diagnosticada.

Este medicamento é contraindicado nos três primeiros meses de gravidez, e após esse período, só deve ser empregado nos casos de absoluta necessidade e sob orientação médica. Sua utilização também é contraindicada em grávidas no final da gestação por prolongar o tempo de sangramento favorecendo a ocorrência de hemorragias.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em tratamentos prolongados, recomenda-se o controle periódico do quadro hematológico. O ácido acetilsalicílico pode inibir a agregação plaquetária e prolongar o tempo de sangramento, sendo este efeito

reversível. Assim, deve-se ter cautela em pacientes portadores de doenças intrínsecas da coagulação ou em uso de anticoagulantes, tais como os cumarínicos.

Deve-se tomar cuidado em pacientes com função renal comprometida.

Atenção especial deve ser dada para pacientes que possuem:

- Problemas hematológicos e tomam anticoagulantes;
- Diabetes e tomam hipoglicemiantes (glibenclâmida, clorpropamida, tolazamida, glicazida, fenformina);
- Portadores de úlcera péptica;
- Lúpus eritematoso;
- Angina do peito;
- Problemas renais e hepáticos;
- Suspeita de dengue.

Choque anafilático: a reação de choque anafilático pode ocorrer principalmente em indivíduos sensíveis. Portanto, o ácido acetilsalicílico deve ser prescrito com cuidado a pacientes asmáticos ou atópicos.

Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes que tenham asma ou úlcera estomacal.

Durante o tratamento, recomenda-se evitar a ingestão de bebidas alcoólicas. A ação irritante do álcool no estômago é aumentada quando é ingerido com este medicamento, podendo aumentar o risco de úlcera e sangramento.

Pacientes com intolerância ao álcool, ou seja, pacientes que reagem até mesmo a pequenas quantidades de certas bebidas alcoólicas, apresentando sintomas como espirros, lacrimejamento e rubor pronunciado da face, demonstram que podem ser portadores de síndrome de asma analgésica prévia não diagnosticada.

No caso particular do ácido acetilsalicílico, que, devido a vários mecanismos, prolonga o tempo de sangramento, favorecendo possíveis hemorragias, sua utilização é contraindicada em grávidas que estejam no final da gestação, bem como em hemofílicos. Por esse mesmo motivo, a terapia com ácido acetilsalicílico deverá ser suspensa, no mínimo, 2 semanas antes de qualquer cirurgia.

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.

A Síndrome de Reye pode manifestar-se de 3 a 5 dias após o início ou durante a fase de recuperação de qualquer infecção viral, tendo sua frequência aumentada após exposição a medicamentos que contenham salicilatos.

O tratamento com este medicamento não deve se prolongar por mais de 7 dias, devido ao aumento do risco de ocorrência de graves efeitos renais, cardiovasculares e gastrintestinais.

Uso na gravidez e lactação

Este medicamento é absolutamente contraindicado nos três primeiros meses de gravidez e após esse período, só deve ser empregado nos casos de absoluta necessidade e sob orientação médica.

Gravidez - Categoria de risco C

Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

A lactação deve ser evitada durante e até 48 horas após o uso deste medicamento devido a possível excreção pelo leite materno.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação do risco/benefício. Quando utilizado, pode ser necessária monitorização clínica e/ou laboratorial do lactente.

Uso em idosos

Nos pacientes idosos, devido deterioração da função renal e gástrica, há necessidade de um acompanhamento clínico mais cuidadoso, com o objetivo de evitar efeitos colaterais de maior gravidade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento-medicamento

Os anti-inflamatórios não hormonais, quando associados a medicamentos com efeito potencial significativo de redução da protrombina, número e função plaquetária, têm efeito aditivo sobre tais medicamentos, levando à redução do tempo de coagulação e/ou risco de sangramento.

O ácido acetilsalicílico aumenta a ação de:

- Anticoagulantes orais: aumenta a atividade dos anticoagulantes orais como os cumarínicos (warfarina e a fenindiona) e a heparina. Os anticoagulantes podem acentuar o efeito hemorrágico do ácido acetilsalicílico sobre a mucosa gástrica;
- Hipoglicemiantes orais: por exemplo, as sulfonilureias (glimepirida, glicazida), podendo levar à hipoglicemia;
- Esteroides adrenocorticoides: tais como a hidrocortisona e a aldosterona, proporcionam o aumento da irritação e sangramento estomacal;
- Metotrexato: aumenta a atividade e os efeitos tóxicos desta substância;
- Insulina: portanto, deve-se reajustar a dosagem desta substância;
- Tiludronato: aumenta a concentração sanguínea deste em até 50%;
- Anticonvulsivantes: Ácido valpróico, aumenta a toxicidade deste.

O ácido acetilsalicílico diminui a ação de:

- Bloqueadores beta-adrenérgicos: esmolol, sotalol, bisoprolol, carvedilol, metoprolol, betaxolol, carteolol, levobunolol, metilpranolol, timolol, atenolol, propranolol;
- Captopril;
- Enalapril: diminui o rendimento cardíaco;
- Furosemida;
- Anti-inflamatórios não hormonais: naproxeno, cetoprofeno, ibuprofeno, piroxicam, tenoxicam, meloxicam, diclofenaco, aceclofenaco, sulindac, nimesulida, fentiazac, e outros;
- Fenitoínas;
- Probenecida;
- Espironolactona;
- Sulfinpirazona.

O ácido acetilsalicílico tomado juntamente com:

- Alendronato de sódio: Pode resultar no aumento de náuseas e diarreia;
- Drogas corticosteroides: A hidrocortisona e a aldosterona podem aumentar o risco de úlceras pépticas;
- Diltiazem: risco de aumento de sangramento;
- Anti-hipertensivos: podem mascarar seus benefícios terapêuticos, especialmente aqueles que são diuréticos, tais como a furosemida, espironolactona, ou tiazídicos;
- Lítio: O ácido acetilsalicílico pode aumentar a concentração de Lítio no sangue;
- Vacina contra a varicela: Pode resultar na Síndrome de Reye. Deve-se tomar ácido acetilsalicílico e seus derivados somente 6 meses após tomar a vacina;
- Verapamil: pode aumentar o risco de sangramento;
- Zafirlukast: Pode aumentar a concentração deste medicamento no sangue, aumentando seus efeitos colaterais;
- Barbituratos (ex: Fenobarbital) e outros sedativos (ex: bromazepam): podem mascarar os sintomas respiratórios da superdosagem com o ácido acetilsalicílico.

Substâncias que aumentam os efeitos do ácido acetilsalicílico:

- Acetazolamida;
- Cimetidina;
- Ácido para-aminobenzóico.

Drogas que diminuem os efeitos do ácido acetilsalicílico:

- Antiácidos, em uso contínuo;
- Colestiramina: Deve-se tomar somente após 30 minutos da tomada do ácido acetilsalicílico.

A cafeína aumenta:

- Lítio: a cafeína aumenta a excreção renal do lítio.

A cafeína tomada juntamente com:

- Ansiolíticos: (ex: lexotam, bromazepam): podem ter a sua ação ansiolítica anulada;
- *Ginkgo biloba*: aumenta o sangramento.

Interações medicamento-alimento

Não há dados disponíveis até o momento sobre a administração concomitante de alimentos e este medicamento.

Interações medicamento-exame laboratorial

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência deste medicamento em exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Aspecto físico

Melhoral[®] Adulto apresenta-se como comprimido circular, branco, biconvexo e liso.

Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

USO ORAL

Uso Adulto

Tomar 1 a 2 comprimidos. Se necessário, repetir de 4 em 4 horas, até o limite de 6 comprimidos ao dia.

Dose máxima diária recomendada: 6 comprimidos/dia que equivale a 3g/dia de ácido acetilsalicílico e 180mg/dia de cafeína.

Tomar preferencialmente após as refeições, com um pouco de água.

Este medicamento não deve ser administrado em altas doses, ou por períodos prolongados, sem controle médico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Ao classificar a frequência das reações, utilizamos os seguintes parâmetros:

Reação muito comum (>1/10)

Reação comum (>1/100 e <1/10)

Reação incomum (>1/1.000 e <1/100)

Reação rara (>1/10.000 e <1/1.000)

Reação muito rara (<1/10.000)

Os eventos adversos com ácido acetilsalicílico são apresentados em frequência decrescente a seguir:

Reações comuns

- Reação alérgica;
- Ressecamento da pele;
- Irritação estomacal;
- Náuseas;
- Vômitos;
- Síndrome de Stevens Johnson.

Reações raras

- Hipoglicemia (diminuição da taxa de açúcar no sangue): suor em excesso, sonolência, fraqueza, tremores, visão dupla ou turva, fome súbita, confusão mental;
- Choque anafilático (urticária/coceira, inchaço dos lábios e olhos, congestão nasal, tontura, dificuldade de respirar);
- Destruição das plaquetas;
- Anemia hemorrágica;
- Hemorragia silenciosa no estômago;
- Úlcera péptica;
- Otxicidade (inflamação do ouvido): mais comum quando há a utilização de altas doses e por tempo prolongado;
- Insuficiência renal (principalmente em pacientes que dependem das prostaglandinas para funcionamento renal);
- Asma (têm sido reportados casos de crise asmática, particularmente em pacientes com intolerância ao ácido acetilsalicílico);
- Angina do peito (pode piorar os ataques de angina aumentando-os em frequência);
- Em doenças virais pode ser manifestada a Síndrome de Reye.

Doses elevadas de cafeína podem provocar taquicardia, náuseas, vômitos, dor no estômago, cefaleias, insônia, tremores e raramente, ritmo cardíaco irregular, arritmias, úlcera gastroduodenal, convulsões, distúrbios visuais e abortamento.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não devem ser utilizadas doses superiores às recomendadas. A interrupção repentina deste medicamento não causa efeitos desagradáveis, nem risco, apenas não terá mais efeito terapêutico.

Nos casos de intoxicação moderada, o esvaziamento do estômago por aspiração ou indução ao vômito, ou lavagem gástrica com solução de bicarbonato a 5% serão normalmente medidas suficientes.

Nos casos de intoxicação grave (concentração de salicilato acima de 500mcg/mL de plasma em adultos e 300mcg/mL em crianças) deve-se realizar lavagem gástrica juntamente com indução da diurese por infusão intravenosa de solução fisiológica com bicarbonato de sódio, Ringer-lactato ou solução de dextrose.

Doses elevadas de ácido acetilsalicílico podem levar a efeitos indesejáveis como tonturas e zumbido, principalmente em crianças e idosos. Doses elevadas de cafeína podem provocar taquicardia, náuseas, vômitos, dor no estômago, dores de cabeça, insônia, tremores e raramente, ritmo cardíaco irregular, arritmias, úlcera gastroduodenal, convulsões, distúrbios visuais e abortamento.

No caso de superdose acidental, o paciente deve procurar orientação médica para obter o tratamento necessário, de acordo com a gravidade da intoxicação.

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

III – DIZERES LEGAIS:

Registro M.S. nº 1.7817.0004

Farm. Responsável: Fernando Costa Oliveira - CRF-GO nº 5.220

Nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: VIDE EMBALAGEM

Siga corretamente o modo de usar; não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.



Registrado por: Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Avenida Ceci, nº 282, Módulo I - Tamboré - Barueri - SP - CEP 06460-120

C.N.P.J.: 61.082.426/0002-07 - Indústria Brasileira

Fabricado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020



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. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/07/2015		10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/07/2015		10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/07/2015	Versão inicial	VP/VPS	Comprimido



MELHORAL[®] INFANTIL
(ácido acetilsalicílico)

Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Comprimido

85mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

MELHORAL® INFANTIL
ácido acetilsalicílico

APRESENTAÇÃO

Comprimido. Display contendo 25 strips com 8 comprimidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

ácido acetilsalicílico.....85,0mg
Excipiente q.s.p..... 1 comprimido
(manitol, sacarose, amido, sacarina sódica diidratada, vanilina, corante FD&C laca vermelho e corante FD&C laca amarelo)

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é um analgésico especialmente indicado para o tratamento dos casos de cefaleia, e para o tratamento sintomático das gripes e resfriados, incluindo o alívio da febre.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo realizado para avaliar as manifestações clínicas em 183 pacientes com história de reação a analgésicos (ANA) e anti-inflamatórios não hormonais (AINH), demonstraram que reações a ANA e AINH foram frequentes em atópicos, crianças e adultos reagiram igualmente; angioedema palpebral foi a manifestação clínica mais frequente; broncoespasmo foi comum nos asmáticos e a maioria dos pacientes tinha reações repetidas a mais de uma droga.¹

Considerando que a febre é um sintoma muito frequente e está entre as principais causas de consulta médica em crianças menores de 3 anos de idade, era de se esperar que os fármacos com ação antipirética estivessem entre os mais utilizados. Portanto, a opção por tratar ou não uma criança com febre deve ser feita, considerando-se o papel da febre nas defesas do organismo, o desconforto apresentado pela criança, a possibilidade de o tratamento do sintoma febre mascarar a evolução de um quadro grave e os efeitos adversos dos fármacos utilizados para reduzir a temperatura.²

Béria et al. estudando a utilização de medicamentos em 4.746 crianças com idade entre 3 e 4 anos, verificaram que o ácido acetilsalicílico foi o medicamento mais utilizado nos 15 dias anteriores ao início do estudo. Do total de 4.322 fármacos, 1.069 (24,7%) continham ácido acetilsalicílico.³

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Rosário NA, Ribeiro AC. Achados clínicos da sensibilidade a analgésicos e anti-inflamatórios não hormonais. Rev Assoc Méd Bras. 2000; 46(3):201-6.
2. Bricks LF. Analgésicos, antitérmicos e anti-inflamatórios. Não hormonais: controvérsias sobre sua utilização em crianças. Pediatría. 1998;20:230-46.
3. Béria JU, Victora CG, Barros FC, et al. Epidemiologia do consumo de medicamentos em crianças de centro urbano da região sul do Brasil. Rev Saúde Pública. 1993; 27(2):95-104.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O processo inflamatório é essencial no conjunto dos mecanismos de defesa de que o organismo dispõe, tanto para neutralizar agentes patogênicos como para reparar lesões teciduais. Por outro lado, um estado inflamatório severo ou prolongado resultará em um quadro doloroso persistente, degeneração articular e outras doenças crônicas.

Alguns compostos resultantes da cascata do ácido araquidônico, nomeadamente as prostaglandinas, desempenham um papel essencial nos processos relacionados com a dor, febre e inflamação. As prostaglandinas intervêm em vários processos, particularmente na estimulação do músculo liso, regulação da biossíntese de esteroides, inibição da secreção gástrica, inibição e estimulação da agregação plaquetária, regulação da transmissão nervosa, sensibilização à dor e mediação da resposta inflamatória.

Atividade anti-inflamatória

A atividade do ácido acetilsalicílico se dá através da inibição da ciclooxigenase (COX). A COX é responsável pela conversão do ácido araquidônico em prostaglandina. As prostaglandinas induzem a vasodilatação e aumentam a permeabilidade dos tecidos, facilitando o influxo de fluidos e leucócitos. O ácido acetilsalicílico não apenas diminui a permeabilidade capilar, mas também reduz a distribuição das enzimas pelas isoenzimas. Os salicilatos podem inibir competitivamente a formação de prostaglandinas. Apesar de muitos dos efeitos terapêuticos e adversos destes medicamentos poderem resultar da inibição da síntese de prostaglandinas em vários tecidos (e da consequente redução da atividade das prostaglandinas) outras ações podem também contribuir significativamente para os efeitos terapêuticos. Os efeitos analgésico, antipirético e anti-inflamatório do ácido acetilsalicílico devem-se à ação da porção acetil e do salicilato da molécula intacta, bem como a ação do ácido salicilato e do salicilato da molécula intacta, (metabólito ativo).

Atividade analgésica

Produz analgesia por uma ação periférica obstruindo a propagação do impulso da dor e através de uma ação central, possivelmente no hipotálamo. A ação periférica pode predominar e envolve provavelmente a inibição da síntese das prostaglandinas e possivelmente a inibição da síntese e/ou ações de outras substâncias que sensibilizam os receptores da dor aos estímulos mecânicos ou químicos.

Atividade antipirética

O ácido acetilsalicílico pode produzir antipirese agindo centralmente no hipotálamo, centro regulador do calor; produzindo vasodilatação periférica, tendo como resultado um aumento do fluxo sanguíneo cutâneo, da sudorese, e da perda de calor. A ação central pode envolver a inibição da síntese de prostaglandinas no hipotálamo; contudo, há alguma evidência de que as febres causadas por pirógenos endógenos que não agem através do mecanismo das prostaglandinas podem também responder à terapia com salicilatos. Raramente o ácido acetilsalicílico diminui a temperatura corporal de pacientes afebris.

Efeito inibidor da ação plaquetária

O efeito antiagregante plaquetário do ácido acetilsalicílico está relacionado com a capacidade do composto agir como um mediador de acetil à membrana da plaqueta. O ácido acetilsalicílico afeta a função das plaquetas inibindo a COX, impedindo a formação do tromboxano A₂ (agente agregante). Esta ação é irreversível e pode também inibir a formação das plaquetas expostas. O ácido acetilsalicílico pode também inibir a formação de prostaciclina (prostaglandina I₂), que são inibidores da agregação plaquetária nos vasos sanguíneos, no entanto, esta ação é reversível. Doses inferiores a 100mg /dia podem não inibir a síntese de prostaciclina.

FARMACOCINÉTICA

Absorção

A absorção é geralmente rápida e completa após administração oral, mas pode variar de acordo com o salicilato usado, a dosagem, e outros fatores, tais como, a taxa da dissolução do comprimido e o pH gástrico ou intraluminal. O ácido acetilsalicílico é absorvido em parte pelo estômago e na sua maioria pelos segmentos proximais do intestino delgado. O ácido acetilsalicílico é pouco solúvel no estômago (meio ácido) e os precipitados podem coalescer formando blocos, retardando desse modo a absorção por 8-24 horas. Apesar do pH mais elevado do intestino delgado, a maior área de superfície permite a absorção do salicilato e esta ocorre rapidamente em doses terapêuticas.

Entretanto, a absorção, após uma dose excessiva, é geralmente mais lenta, e as concentrações plasmáticas podem continuar elevadas até 24 horas após a ingestão. A absorção será mais retardada se for ingerida uma preparação entérica revestida. Os alimentos diminuem a taxa, mas não a extensão da absorção. Após a administração retal, a absorção será retardada e incompleta em comparação com a absorção após a administração oral de doses iguais.

Distribuição

Tanto o ácido acetilsalicílico como o ácido salicílico (80%) ligam-se amplamente às proteínas plasmáticas e são rapidamente distribuídos a todas as partes do organismo, enquanto o restante se mantém ativo, no estado ionizado.

A ligação às proteínas é dose dependente. A saturação de locais de ligação conduz a um aumento do salicilato livre e a uma toxicidade aumentada. A ligação dos salicilatos à albumina diminui à medida que a concentração de salicilato plasmático aumenta, com a redução da concentração de albumina no plasma ou disfunção renal durante a gravidez.

O salicilato é distribuído para a maioria dos tecidos do organismo e para quase todos os líquidos transcelulares, atravessa facilmente a barreira placentária. O volume de distribuição das doses habituais de ácido acetilsalicílico em indivíduos normais é em média cerca de 170mL/kg de peso corporal. A acidose aumenta o volume de distribuição pelo aumento da penetração nos tecidos. As concentrações máximas do salicilato no leite materno variam de 173-483mcg/mL, medidas 5-8 horas após a ingestão materna de dose única de 650mg.

Biotransformação

A maior parte dos salicilatos são hidrolisados no trato gastrointestinal, no fígado e no sangue que será posteriormente metabolizado no fígado. A metabolização do ácido acetilsalicílico é feita por esterases hepáticas que dão origem a vários metabólitos inativos. Em pequenas doses, aproximadamente 80% do ácido salicílico e a conjugação com o ácido glicurônico forma salicilacil-glicurônicos e salicifenil-glicurônicos. Mas estas vias metabólicas têm uma capacidade limitada. Quantidades pequenas de ácido salicílico são também hidroxiladas a ácido gentísico.

O tempo da meia-vida do ácido acetilsalicílico é de 15-20 minutos, sendo rapidamente hidrolisado a ácido salicílico. O tempo de meia-vida do salicilato plasmático em doses terapêuticas, dependendo da dose e pH

urinário, é 2 - 4,5 horas, mas em situação de superdosagem aumenta para 18 – 36 horas. No leite materno (como salicilato) o tempo de meia-vida é aproximadamente 3,8 - 12,5 horas (média de 7,1 horas) após uma dose única de 650mg de ácido acetilsalicílico. Depois da administração oral e dependendo das doses administradas, observam-se salicilatos no plasma no final de 5 - 30 minutos e as concentrações máximas obtêm-se após 0,25 - 2 horas.

As concentrações séricas observadas são em geral:

Analgésico e antipirético: 2,5 - 5mg por 100mL; estas concentrações são alcançadas geralmente com uma dose única.

Cinética de eliminação

A cinética de eliminação do ácido acetilsalicílico depende da dose, uma vez que o metabolismo é limitado pela capacidade das enzimas hepáticas. É uma cinética de 1ª ordem. Na presença de doses terapêuticas, o ácido salicílico é metabolizado no fígado e eliminado em 2 - 3 horas.

A eliminação é essencialmente renal (90%) principalmente como ácido salicílico livre e metabólitos conjugados, 75% na forma de ácido salicílico, 15% na forma de glicurônico, 10% na forma de ácido salicílico.

A excreção total do ácido salicílico não aumenta proporcionalmente com a dose, mas a excreção de ácido salicílico não metabolizado é aumentada com doses mais elevadas; há também grandes diferenças interindividuais na cinética de eliminação. Além disso, a taxa de excreção de ácido salicílico total e a quantidade do ácido salicílico livre eliminado aumentam na urina alcalina e diminuem na urina ácida.

A excreção de salicilato livre é extremamente variável e dependente da dose e do pH urinário. Na urina alcalina, mais de 30% do fármaco ingerido pode ser eliminado como salicilato livre, enquanto que na urina ácida essa porcentagem pode ser apenas de 2%.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico, a outros salicilatos ou a qualquer outro componente da fórmula do produto.

Este medicamento, em razão do ácido acetilsalicílico, não deve ser empregado em pacientes com predisposição a dispepsias ou sabidamente portadores de alguma lesão da mucosa gástrica. Não deve ser administrado a pacientes com intolerância gástrica ao ácido acetilsalicílico e portadores de lesão hepática grave, além de pacientes hemofílicos.

Pelo conteúdo de ácido acetilsalicílico, é contraindicado em casos de dengue suspeita ou diagnosticada.

Este medicamento é contraindicado nos três primeiros meses de gravidez e após esse período, só deve ser empregado nos casos de absoluta necessidade e sob orientação médica. Sua utilização também é contraindicada em grávidas no final da gestação por prolongar o tempo de sangramento favorecendo a ocorrência de hemorragias.

Este medicamento é contraindicado para menores de 1 ano de idade.

5. ADVERTENCIAS E PRECAUÇÕES

Em tratamentos prolongados, recomenda-se o controle periódico do quadro hematológico. O ácido acetilsalicílico pode inibir a função das plaquetas e prolongar o tempo de sangramento, sendo este efeito reversível. Assim, deve-se ter cuidado em pacientes portadores de doenças intrínsecas da coagulação ou em uso de anticoagulantes, tais como os cumarínicos.

Deve-se tomar cuidado em pacientes com função renal comprometida.

Atenção especial deve ser dada para pacientes que possuem:

- Problemas hematológicos e tomam anticoagulantes;
- Diabetes e tomam hipoglicemiantes orais (glibenclâmida, clorpropamida, tolazamida, glicazida, fendormina);
- Portadores de úlcera péptica;
- Lúpus eritematoso;
- Angina do peito;
- Problemas renais e hepáticos;

- Suspeita de dengue.

Choque anafilático: a reação de choque anafilático pode ocorrer principalmente em indivíduos sensíveis. Portanto, o ácido acetilsalicílico deve ser prescrito com cuidado a pacientes asmáticos ou atópicos.

Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes que tenham asma ou úlcera estomacal. Durante o tratamento, recomenda-se evitar a ingestão de bebidas alcoólicas. A ação irritante do álcool no estômago é aumentada quando é ingerido com este medicamento, podendo aumentar o risco de úlcera e sangramento.

Pacientes com intolerância ao álcool, ou seja, pacientes que reagem até mesmo à pequenas quantidades de certas bebidas alcoólicas, apresentando sintomas como espirros, lacrimejamento e rubor pronunciado da face, demonstram que podem ser portadores de síndrome de asma analgésica prévia não diagnosticada.

No caso particular do ácido acetilsalicílico, que, devido a vários mecanismos, prolonga o tempo de sangramento, favorecendo possíveis hemorragias, sua utilização é contraindicada em grávidas que estejam no final da gestação, bem como em hemofílicos. Por esse mesmo motivo, a terapia com ácido acetilsalicílico deverá ser suspensa, no mínimo, 2 semanas antes de qualquer cirurgia.

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.

A Síndrome de Reye pode manifestar-se de 3 a 5 dias após o início ou durante a fase de recuperação de qualquer infecção viral, tendo sua frequência aumentada após exposição a medicamentos que contenham salicilatos.

O tratamento com este medicamento não deve se prolongar por mais de 7 dias, devido ao aumento do risco de ocorrência de graves efeitos renais, cardiovasculares e gastrintestinais.

Uso na gravidez e lactação

Este medicamento é absolutamente contraindicado nos três primeiros meses de gravidez e após esse período, só deve ser empregado nos casos de absoluta necessidade e sob orientação médica.

Gravidez - Categoria de risco C

Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

A lactação deve ser evitada durante e até 48 horas após o uso deste medicamento devido a possível excreção pelo leite materno.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação do risco/benefício. Quando utilizado, pode ser necessária monitorização clínica e/ou laboratorial do lactente.

Uso em idosos

Nos pacientes idosos, devido deterioração da função renal e gástrica, há necessidade de um acompanhamento clínico mais cuidadoso, com o objetivo de evitar efeitos colaterais de maior gravidade.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os anti-inflamatórios não hormonais, quando associados a medicamentos com efeito potencial significativo de redução da protrombina, número e função plaquetária, tem efeito aditivo sobre tais medicamentos, levando a redução do tempo de coagulação e/ou risco de sangramento.

Interações medicamento-medicamento

O ácido acetilsalicílico aumenta a ação dos medicamentos citados abaixo:

- Anticoagulantes orais: aumenta a atividade dos anticoagulantes orais como os cumarínicos (warfarina; fenindiona e heparina). Os anticoagulantes podem acentuar o efeito hemorrágico do ácido acetilsalicílico sobre a mucosa gástrica;
- Hipoglicemiantes orais: por exemplo, as sulfonilureias (glimpirida), podendo levar à hipoglicemia;
- Esteroides adrenocorticoides: tais como a hidrocortisona e aldosterona, proporcionam o aumento da irritação e sangramento estomacal;
- Metotrexato: aumenta a atividade e os efeitos tóxicos desta substância;
- Insulina: deve-se reajustar a dosagem desta substância;
- Tiludronato: aumenta a concentração plasmática deste em até 50%;
- Anticonvulsivantes: ácido valproico, aumenta a toxicidade deste.

O ácido acetilsalicílico diminui a ação de:

- Bloqueadores beta-adrenérgicos: esmolol; sotalol; bisoprolol; carvedilol; metoprolol; betaxolol; carteolol; levobunolol; metilpranolol; timolol; atenolol; metoprolol; propranolol;
- Captopril;
- Enalapril: diminui o rendimento cardíaco;
- Furosemida;
- Anti-inflamatórios não hormonais: naproxeno; cetoprofeno; ibuprofeno; piroxicam; tenoxicam; meloxicam; diclofenaco; aceclofenaco; sulindac; nimesulida; fentiazac e outros;
- Fenitoína;
- Probenecida;
- Espironolactona;
- Sulfinpirazona.

O ácido acetilsalicílico tomado junto com:

- Alendronato de sódio: pode resultar no aumento de náuseas e diarreia;
- Drogas Corticosteroides: hidrocortisona e aldosterona podem aumentar o risco de úlceras pépticas;
- Diltiazem: risco de aumento de sangramentos;
- Anti-hipertensivos (diuréticos): podem mascarar seus benefícios terapêuticos, especialmente aqueles que são diuréticos, tais como furosemida, espironolactona ou tiazídicos;
- Lítio: o ácido acetilsalicílico pode aumentar a concentração de lítio no sangue;
- Vacina com varicela: pode resultar na síndrome de Reye. Deve-se tomar ácido acetilsalicílico e seus derivados somente 6 meses após tomar a vacina;
- Verapamil: risco de aumento de sangramentos;
- Zafirlukast: pode aumentar a concentração deste medicamento no sangue, aumentando seus efeitos colaterais;
- Barbituratos (ex: fenobarbital) e outros sedativos (lexotam; bromazepam): podem mascarar os sintomas respiratórios da superdosagem com ácido acetilsalicílico.

Drogas que aumentam os efeitos do ácido acetilsalicílico:

- Acetazolamida; cimetidina e ácido para-aminobenzoico.

Drogas que diminuem os efeitos do ácido acetilsalicílico:

- Antiácidos em uso contínuo;
- Colestiramina: deve-se tomar somente após 30 minutos da tomada do ácido acetilsalicílico.

Interações medicamento-alimento

Não há dados disponíveis até o momento sobre a administração concomitante de alimentos e este medicamento.

Interações medicamento-exame laboratorial

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência deste medicamento em exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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

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

Melhoral® Infantil apresenta-se como comprimido circular, de cor salmão, plano, liso, isento de partículas estranhas e com odor característico de vanilina.

Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso oral

Uso pediátrico acima de 1 ano de idade

A posologia deve ser calculada com base no peso da criança, adotando-se a dose de 11mg/kg até 6 vezes ao dia ou 16mg/kg até 4 vezes ao dia. Na prática até 10 anos de idade, é possível adotar a relação posológica de 1 comprimido para cada 2 anos de idade, até o limite de 4 comprimidos 4 vezes ao dia.

O comprimido de uso infantil deve ser colocado na boca até que se dissolva. Pode também, ser esfarelado e adicionado ao leite ou a água. Deve-se manter o intervalo mínimo de 4 horas entre cada administração, não ultrapassar as doses estabelecidas na posologia, sem prévia orientação médica.

Melhoral® Infantil (ácido acetilsalicílico) não deve ser administrado em altas doses ou por períodos prolongados, sem controle médico.

A dose máxima recomendada é de 3g de ácido acetilsalicílico ao dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Ao classificar a frequência das reações, utilizamos os seguintes parâmetros:

Reação muito comum (>1/10)

Reação comum (>1/100 e <1/10)

Reação incomum (>1/1.000 e <1/100)

Reação rara (>1/10.000 e <1/1.000)

Reação muito rara (<1/10.000)

Os eventos adversos com ácido acetilsalicílico são apresentados em frequência decrescente a seguir:

Reações comuns

- Reação alérgica;
- Ressecamento da pele;
- Irritação estomacal;
- Náuseas;
- Vômitos;
- Síndrome de Stevens Johnson.

Reações raras

- Hipoglicemia (diminuição da taxa de açúcar no sangue): suor em excesso, sonolência, fraqueza, tremores, visão dupla ou turva, fome súbita, confusão mental;
- Choque anafilático (urticária/coceira, inchaço dos lábios e olhos, congestão nasal, tontura, dificuldade de respirar);
- Destruição das plaquetas;
- Anemia hemolítica;
- Hemorragia silenciosa no estômago;
- Úlcera péptica;
- Otxicidade (inflamação do ouvido): mais comum quando há a utilização de altas doses e por tempo prolongado;
- Insuficiência renal (principalmente em pacientes que dependem das prostaglandinas para funcionamento renal);
- Asma (têm sido reportados casos de crise asmática, particularmente em pacientes com intolerância ao ácido acetilsalicílico);
- Angina do peito (pode piorar os ataques de angina aumentando-os em frequência);

- Em doenças virais pode ser manifestada a Síndrome de Reye.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não devem ser utilizadas doses superiores às recomendadas. A interrupção repentina deste medicamento não causa efeitos desagradáveis, nem risco, apenas não terá mais efeito terapêutico.

Doses altas poderão levar a efeitos indesejáveis como tonturas e zumbido, principalmente em crianças e idosos.

Nos casos de intoxicação moderada, o esvaziamento do estômago por aspiração ou indução ao vômito, ou lavagem gástrica com solução de bicarbonato a 5% serão normalmente medidas suficientes.

Nos casos de intoxicação grave (concentração de salicilato acima de 500mcg/mL de plasma em adultos e 300mcg/mL em crianças) deve-se realizar lavagem gástrica juntamente com indução da diurese por infusão intravenosa de solução fisiológica com bicarbonato de sódio, Ringer-lactato ou solução de dextrose.

No caso de superdose acidental, o paciente deve procurar orientação médica para obter o tratamento necessário, de acordo com a gravidade da intoxicação.

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

III – DIZERES LEGAIS:

Registro M.S. nº 1.7817.0004

Farm. Responsável: Fernando Costa Oliveira - CRF-GO nº 5.220

Nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: VIDE EMBALAGEM

Siga corretamente o modo de usar; não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.



Registrado por: Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Avenida Ceci, nº 282, Módulo I - Tamboré - Barueri - SP - CEP 06460-120

C.N.P.J.: 61.082.426/0002-07 - Indústria Brasileira

Fabricado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020



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. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/07/2015		10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/07/2015		10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/07/2015	Versão inicial	VP/VPS	Comprimido