

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

AAS[®] Protect
ácido acetilsalicílico

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos de liberação entérica de 100 mg: embalagens com 10 e 30 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

Cada comprimido revestido de AAS Protect contém:

ácido acetilsalicílico 100 mg
excipientes q.s.p. 1 comprimido
(celulose microcristalina, lactose monoidratada, amido de milho, dióxido de silício, hipromelose, macrogol 400, ácido cítrico, dióxido de titânio, Eudragit L-30D, polissorbato 80, talco, trietilcitrato, simeticona)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

AAS Protect é indicado para diminuir o agrupamento das plaquetas, principalmente:

- na angina de peito instável (dor no peito causada pela má circulação do sangue nas artérias coronárias);
- no infarto agudo do miocárdio;
- para redução do risco de novo infarto em doentes que já sofreram infarto (prevenção de reinfarto);
- após cirurgias ou outras intervenções nas artérias (por exemplo, cirurgia de ponte de safena);
- para evitar a ocorrência de distúrbios transitórios da circulação cerebral (ataque de isquemia cerebral transitória) e de infarto cerebral após as primeiras manifestações (paralisia transitória da face ou dos músculos dos braços ou perda transitória da visão).

Nota: este medicamento não é adequado para o tratamento da dor.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

AAS Protect contém a substância ativa ácido acetilsalicílico. O ácido acetilsalicílico tem, entre outras, a capacidade de evitar o agrupamento das plaquetas, componentes do sangue que agem na formação dos coágulos sanguíneos.

Ao inibir o agrupamento das plaquetas, o ácido acetilsalicílico previne a formação de coágulos (trombos) nos vasos sanguíneos, evitando assim certas doenças cardiovasculares.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não tome AAS Protect se:

- for alérgico ao ácido acetilsalicílico ou a outros salicilatos ou a qualquer dos ingredientes do medicamento (se não tiver certeza se é alérgico ao ácido acetilsalicílico, consulte o seu médico);
- tiver tendência para sangramentos (diátese hemorrágica);
- tiver úlceras do estômago ou do intestino (úlceras gastrintestinais agudas);
- já teve crise de asma induzida pelo uso de salicilatos ou outras substâncias semelhantes, especialmente anti-inflamatórios não-esteroidais;
- estiver em tratamento com metotrexato em doses iguais ou superiores a 15 mg por semana (veja item “4. O que devo saber antes de usar este medicamento? - Interações Medicamentosas”);
- tiver uma insuficiência grave do fígado;
- tiver uma insuficiência grave dos rins;
- tiver uma insuficiência grave do coração;
- estiver no último trimestre de gravidez (veja item “Gravidez e Amamentação”).

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências e Precauções

Nos casos seguintes AAS Protect só deve ser usado em caso de absoluta necessidade e sob cuidados especiais. Consulte um médico se alguma das situações abaixo for o seu caso ou já se aplicou no passado.

- alergia a outros medicamentos analgésicos, anti-inflamatórios e antirreumáticos ou presença de outras alergias;
- uso de medicamentos anticoagulantes (veja item “4. O que devo saber antes de usar este medicamento? - Interações Medicamentosas”);
- em pacientes com problema nos rins ou pacientes com problema na circulação cardiovascular (por exemplo, doença vascular renal, insuficiência cardíaca congestiva, diminuição do volume sanguíneo circulante (depleção do volume), cirurgia importante, septicemia ou evento hemorrágico importante), uma vez que o ácido acetilsalicílico pode aumentar o risco de problema nos rins ou insuficiência aguda dos rins;
- em pacientes que sofrem de deficiência grave de uma enzima chamada glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), o ácido acetilsalicílico pode induzir a hemólise (ruptura dos glóbulos vermelhos) ou anemia hemolítica. Fatores que podem aumentar o risco de hemólise são, por exemplo, altas doses, febre ou infecções agudas;
- úlceras gastrintestinais, incluindo crônicas ou recorrentes ou sangramento gastrintestinal;
- mau funcionamento do fígado.
- o ibuprofeno pode interferir nos efeitos inibitórios do ácido acetilsalicílico sobre a agregação plaquetária. Informe seu médico caso você tome ibuprofeno para o alívio da dor (veja item “O que devo saber antes de usar este medicamento? - Interações medicamentosas”);
- o ácido acetilsalicílico pode desencadear broncoespasmo (crise de falta de ar) e induzir ataques de asma ou outras reações de hipersensibilidade. Os fatores de risco são: a presença de asma preexistente, rinite alérgica sazonal (febre do feno), pólipos nasais ou doença respiratória crônica. Esse conceito aplica-se também aos pacientes que apresentem reações alérgicas (por exemplo, reações cutâneas, prurido e urticária) a outras substâncias;
- o ácido acetilsalicílico pode conduzir a uma tendência de aumento de sangramento durante e após cirurgias (inclusive cirurgias de pequeno porte, como por exemplo, extração dentária);
- o ácido acetilsalicílico pode desencadear crises de gota em pacientes predispostos.
- 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 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 potencial risco para a vida do paciente, que requer ação médica imediata. O risco pode aumentar quando o ácido acetilsalicílico é administrado concomitantemente na vigência desta doença embora a relação causal não tenha sido comprovada. Vômitos persistentes na vigência destas doenças podem ser um sinal de Síndrome de Reye.

Crianças e adolescentes

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.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

AAS Protect não afeta a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Gravidez e Amamentação

- Gravidez

Não se recomenda o uso de medicamentos que contenham ácido acetilsalicílico durante o primeiro e o segundo trimestres de gravidez, a menos que seja realmente necessário. Em caso de necessidade de uso destes medicamentos por mulheres que pretendam engravidar ou durante o primeiro e o segundo trimestres de gravidez, 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 (coração e pulmão) (com fechamento prematuro do ducto arterioso e hipertensão pulmonar);

- disfunção dos rins, que pode progredir para insuficiência dos rins, com oligohidrâmnios (baixa produção de líquido amniótico).

- a mãe e a criança no final da gestação a:

- possível prolongamento do tempo de sangramento, um efeito antiagregante que pode ocorrer mesmo após doses muito baixas;
- inibição das contrações uterinas levando a atraso ou prolongamento do trabalho de parto.

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

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

- Amamentação

Os salicilatos e seus metabólitos passam para o leite materno em pequenas quantidades. Como não foram observados até o momento efeitos adversos na criança (lactente) após uso eventual, em geral, é desnecessária a interrupção da amamentação. Entretanto, com o uso regular ou ingestão de altas doses, a amamentação deve ser descontinuada precocemente.

Interações Medicamentosas

Uso de AAS Protect com outros medicamentos

Algumas substâncias podem ter seu efeito alterado se tomadas com AAS Protect ou podem influenciar o seu efeito. Esses efeitos também podem estar relacionados com medicamentos tomados recentemente.

AAS Protect aumenta:

- o efeito de medicamentos anticoagulantes, trombolíticos e outros inibidores da agregação plaquetária/hemóstase (conjunto de mecanismos que o organismo emprega para coibir hemorragia) e, portanto aumenta o risco de sangramentos;
- o risco de úlcera e sangramento gastrointestinal se for tomado salicilatos em altas doses com outros anti-inflamatórios não-esteroidais e o risco de sangramento gastrointestinal superior se for tomada com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (os antidepressivos mais usados atualmente);
- o dano à mucosa gastrointestinal e prolongamento do tempo de sangramento se for tomada com álcool;
- o efeito de certos medicamentos usados para baixar a taxa de açúcar no sangue em diabéticos (como a insulina e as sulfonilureias), podendo levar à hipoglicemia;
- os efeitos indesejados do metotrexato (aumento da toxicidade hematológica). É contraindicada a interação com metotrexato em doses de 15 mg/semana ou mais e a combinações com metotrexato em doses inferiores a 15 mg/semana requerem precauções para o uso;
- o nível sanguíneo de digoxina (medicamento usado principalmente para insuficiência cardíaca);
- aumento da toxicidade do ácido valproico (antiepiléptico).

AAS Protect diminui a ação de:

- certos medicamentos que aumentam a eliminação de urina (diuréticos) com ácido acetilsalicílico em altas doses;
- alguns medicamentos para baixar a pressão arterial (inibidores da ECA, uma enzima do organismo) com ácido acetilsalicílico em altas doses;
- medicamentos para o tratamento da gota, que aumentam a excreção de ácido úrico, por exemplo, benzbromarona, probenecida.

O ibuprofeno pode interferir nos efeitos benéficos de AAS Protect. Os pacientes que estiverem sob tratamento com ácido acetilsalicílico e tomarem ibuprofeno para o alívio de dor devem informar seus médicos.

Portanto, AAS Protect não deverá ser usado sem orientação médica junto com uma das substâncias descritas anteriormente.

Deve-se evitar tomar bebidas alcoólicas durante o uso de AAS Protect. Os glicocorticoides sistêmicos, exceto a hidrocortisona usada na terapia de reposição na doença de Addison (insuficiência da suprarrenal), diminuem a quantidade de salicilato no sangue durante o

tratamento com corticosteroides e podem levar a uma superdose de salicilato após a interrupção do tratamento, por aumento da eliminação de salicilatos pelos corticosteroides.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Os comprimidos de AAS Protect devem ser mantidos em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

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.

Características do medicamento

AAS Protect é um comprimido branco redondo com um “♥” gravado em um dos lados e o outro liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Para uso oral. Tomar os comprimidos com bastante líquido, de preferência antes das refeições.

Deve-se tomar a quantidade de comprimidos indicada pelo médico, nas seguintes situações:

Dosagem:

- Infarto agudo do miocárdio: uma dose inicial de 100 a 300 mg é administrada assim que houver suspeita de infarto do miocárdio. A dose de manutenção é de 100 mg a 300 mg por dia por 30 dias após o infarto. Após 30 dias deve-se considerar terapia adicional para prevenção de novo infarto do miocárdio. Por serem comprimidos com revestimento gastrorresistente, para esta indicação a dose inicial deve ser mastigada para obter a absorção rápida;

- Antecedente de infarto do miocárdio: 100 a 300 mg por dia;

- Prevenção secundária de derrame (acidente vascular cerebral): 100 a 300 mg por dia;

- Em pacientes com ataques isquêmicos transitórios (AIT): 100 a 300 mg por dia;

- Em pacientes com angina de peito estável e instável: 100 a 300 mg por dia;

- Prevenção do tromboembolismo após cirurgia vascular ou intervenções: 100 a 300 mg por dia;

- Prevenção de trombose venosa profunda e embolia pulmonar: 100 a 200 mg por dia ou 300 mg em dias alternados;

- Redução do risco de primeiro infarto do miocárdio: 100 mg por dia ou 300 mg em dias alternados.

Duração do tratamento

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Em caso de dúvida, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

As reações adversas listadas são baseadas em relatos espontâneos pós-comercialização com todas as formulações de ácido acetilsalicílico, incluindo tratamento oral de curto e longo prazo, assim, a organização de acordo com as categorias de frequências CIOMS III não se aplica.

Distúrbios do trato gastrointestinal superior e inferior, tais como sinais e sintomas comuns de indisposição estomacal (dispepsia), dor abdominal e gastrointestinal.

Raramente inflamação e úlcera gastrointestinal, potencialmente, mas muito raramente levando a úlcera gastrointestinal com sangramento e perfuração, com os respectivos sinais e sintomas clínicos e laboratoriais.

Devido ao seu efeito inibitório sobre as plaquetas, o ácido acetilsalicílico pode ser associado ao aumento do risco de sangramento. Observaram-se sangramentos tais como hemorragia perioperatória, hematomas, sangramento nasal (epistaxe), sangramento do aparelho urinário/genital (urogenital) e sangramento da gengiva.

Foram raros a muito raros os relatos de sangramentos graves, como hemorragia do trato gastrointestinal, hemorragia cerebral (especialmente em pacientes com pressão alta não controlada e/ou em uso concomitante de anticoagulante (anti-hemostáticos), que em casos isolados podem apresentar potencial risco para a vida do paciente.

Hemorragia pode resultar em anemia pós-hemorrágica/ anemia por deficiência de ferro (devido a, por exemplo, microssangramento oculto) aguda e crônica, com respectivos sinais e sintomas clínicos e laboratoriais, como fraqueza (astenia), palidez e hipoperfusão (pouco fluxo nas extremidades).

Hemólise (ruptura dos glóbulos vermelhos) e anemia hemolítica foram relatadas em pacientes com forma grave de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD).

Foram relatados problemas nos rins e insuficiência renal aguda.

Reações alérgicas com suas respectivas manifestações clínicas e laboratoriais inclusive síndrome asmática, reações leves a moderadas que potencialmente afetam a pele, trato respiratório, trato gastrointestinal e sistema cardiovascular, incluindo sintomas como eritema, urticária, inchaço (edema), coceira (prurido), rinite, congestão nasal, dificuldade cardiorrespiratória e muito raramente, reações graves, incluindo choque anafilático.

Relatou-se muito raramente mau funcionamento transitório do fígado com aumento das transaminases hepáticas (usadas para investigar a função do fígado).

Relataram-se tontura e zumbido, que podem ser indicativos de superdose.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através de seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

A toxicidade por salicilatos (> 100 mg/kg/dia por mais de 2 dias pode provocar toxicidade) pode ser resultado de intoxicação crônica terapeuticamente adquirida e de intoxicações agudas (superdose) com potencial risco para a vida do paciente, variando de ingestão acidental em crianças a intoxicações eventuais.

A intoxicação crônica por salicilatos pode ser insidiosa, visto que pode apresentar sinais e sintomas não específicos. A intoxicação crônica leve por salicilato, ou salicilismo, ocorre normalmente apenas após o uso repetido de doses elevadas. Os sintomas incluem tontura, vertigem, zumbido, surdez, sudorese (transpiração excessiva), náusea, vômito, dor de cabeça e confusão, e podem ser controlados com a redução da dose. Zumbidos podem ocorrer em concentrações plasmáticas de 150 a 300 microgramas/mL.

Reações adversas mais graves ocorrem nas concentrações acima de 300 microgramas/mL.

A principal manifestação da **intoxicação aguda** é um distúrbio grave do equilíbrio ácido/base que pode variar de acordo com a idade e a gravidade da intoxicação. A acidose metabólica é a forma mais comum entre as crianças.

A gravidade da intoxicação não pode ser estimada apenas pela concentração plasmática. A absorção do ácido acetilsalicílico pode ser retardada devido à redução do esvaziamento gástrico, formação de concreções no estômago, ou como resultado da ingestão de preparações com revestimento gastrorresistente. O tratamento da intoxicação por ácido acetilsalicílico é determinado pela sua extensão, estágio e sintomas clínicos e de acordo com as técnicas de tratamento padrão para intoxicação. Dentre as principais medidas deve-se acelerar a eliminação do medicamento bem como o restabelecimento do metabolismo ácido/base e eletrolítico.

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

Sinais e Sintomas	Achados de investigações	Medidas Terapêuticas
Intoxicação leve a moderada		Lavagem gástrica, administração repetida de carvão ativado, diurese alcalina forçada
Taquipneia (respiração acelerada), hiperventilação, alcalose respiratória	Alcalose, alcalúria	Monitoramento de fluidos e eletrólitos
Sudorese (transpiração)		
Náusea e vômito		
Intoxicação moderada a grave		Lavagem gástrica, administração repetida de

		carvão ativado, diurese alcalina forçada, hemodiálise em casos graves
Alcalose respiratória com acidose metabólica compensatória	Acidose, acidúria	Monitoramento de fluidos e eletrólitos
Hiperpirexia (febre muito alta)		Monitoramento de fluidos e eletrólitos
Respiratórios: variando de hiperventilação, edema pulmonar não cardiogênico à parada respiratória, asfixia		
Cardiovasculares: variando de disritmia, pressão sanguínea baixa (hipotensão) à parada cardíaca	Por exemplo: Pressão arterial, alteração do eletrocardiograma	
Perdas de fluidos e eletrólitos: desidratação, baixo volume urinário (oligúria à insuficiência renal)	Por exemplo: Potássio sanguíneo baixo (hipocalemia), sódio sanguíneo alto (hipernatremia), sódio sanguíneo baixo (hiponatremia), função alterada dos rins (disfunção renal)	Monitoramento de fluidos e eletrólitos
Danos no metabolismo da glicose, cetose	Glicose sanguínea alta (Hiperglicemia), Glicose sanguínea baixa (hipoglicemia) (principalmente em crianças) Aumento dos níveis de cetona	
Zumbidos, surdez		
Gastrintestinal: sangramentos gastrintestinais		
Hematológicos: variando de inibição plaquetária à coagulopatia (alteração na coagulação sanguínea)	Por exemplo: prolongamento do tempo de protrombina, hipoprotrombinemia	
Neurológico: encefalopatia tóxica e depressão do Sistema Nervoso Central com manifestações que variam de letargia, confusão a coma e convulsões.		

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou a bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

AAS Protect é indicado para as seguintes situações, com base nas suas propriedades inibidoras da agregação plaquetária:

- para reduzir o risco de mortalidade em pacientes com suspeita de infarto agudo do miocárdio;
- para reduzir o risco de morbidade e mortalidade em pacientes com antecedente de infarto do miocárdio;
- para a prevenção secundária de acidente vascular cerebral;
- para reduzir o risco de ataques isquêmicos transitórios (AIT) e acidente vascular cerebral em pacientes com AIT;
- para reduzir o risco de morbidade e morte em pacientes com angina pectoris estável e instável;

- para prevenção do tromboembolismo após cirurgia vascular ou intervenções, por exemplo, angioplastia coronária transluminal percutânea (PTCA), enxerto de bypass de artéria coronária (CABG), endarterectomia ou shunt arteriovenoso;
- para a profilaxia de trombose venosa profunda e embolia pulmonar após imobilização prolongada, por exemplo, após cirurgia de grande porte;
- para reduzir o risco de primeiro infarto do miocárdio em pessoas com fatores de risco cardiovasculares, por exemplo, diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertensão, obesidade, tabagismo, idade avançada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Cerca de 15.000 pacientes que sofreram infarto do miocárdio usaram o ácido acetilsalicílico para reduzir o risco de reinfarto e morte em sete estudos prospectivos, randomizados e controlados por placebo. Esses estudos testaram diversas doses de ácido acetilsalicílico (325 a 1.500 mg/dia) e envolveram pacientes com diferentes períodos pós-infarto (4 semanas a 5 anos). Nenhum estudo demonstrou isoladamente uma redução de mortalidade estatisticamente significativa, mas análises globais dos dados demonstraram que o ácido acetilsalicílico reduz significativamente a mortalidade cardiovascular (em 15%) e eventos vasculares não fatais (infarto do miocárdio ou AVC) (em 30%).

Para comprovar a eficácia do ácido acetilsalicílico em baixas doses na prevenção primária do infarto do miocárdio, realizaram-se cinco estudos prospectivos e randomizados conduzidos por pesquisadores independentes: três estudos com pacientes com fatores de risco cardiovascular e dois estudos com indivíduos saudáveis.

Todos os cinco estudos demonstraram que o ácido acetilsalicílico em baixas doses é eficaz na prevenção de eventos vasculares (especialmente infarto do miocárdio não fatal) em pacientes com risco vascular aumentado. Os fatores de risco investigados nesses estudos (TPT e HOT) foram hipertensão, diabetes mellitus, hiperlipidemia e outros. Deve-se enfatizar que os efeitos benéficos do ácido acetilsalicílico ocorreram em adição ao tratamento específico dos fatores de risco, como, por exemplo, terapia anti-hipertensiva.

Efeito do AAS sobre o risco de doença coronária nos estudos clínicos de prevenção primária:

Estudo clínico (Referência)	ácido acetilsalicílico Eventos/ Pacientes	Controle Eventos/ Pacientes	Índice (IC 95%)	Duração da Terapia*	Risco Anual para evento CHD entre Pacientes Controle	Evento Vascular Evitado por 1000 Pacientes Tratados por ano
	n/n (%)	n/n (%)		anos	%	%
BMD (1)	169/3429 (4,93)	88/1710 (5,15)	0,96 (0,73-1,24)	5,8	0,89	0,4
PHS (2)	163/11037 (1,48)	266/11034 (2,41)	0,61 (0,50-0,74)	5	0,48	1,9
TPT (3)	83/1268 (6,55)	107/1272 (8,41)	0,76 (0,57-1,03)	6,8	1,24	2,7
HOT (4)	82/9399 (0,87)	127/9391 (1,35)	0,64 (0,49-0,85)	3,8	0,36	1,3
PPP (5)	26/2226 (1,17)	35/2269 (1,54)	0,75 (0,45-1,26)	3,6	0,43	1,0

BMD = British Male Doctors Trial (Estudo dos Médicos Britânicos); CHD = Coronary Heart Disease (Doença Coronária Cardíaca); HOT = Hypertension Optimal Treatment Trial (Estudo do Tratamento Ótimo da Hipertensão); PHS = Physicians' Health Study (Estudo da Saúde dos Médicos); PPP = Primary Prevention Project (Projeto de Prevenção Primária); TPT = Thrombosis Prevention Trial (Estudo da Prevenção da Trombose).

* Os valores fornecidos são médios, exceto o valor de TPT, que é a mediana.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O ácido acetilsalicílico inibe a agregação plaquetária bloqueando a síntese do tromboxano A₂ nas plaquetas. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição irreversível da ciclooxigenase (COX-1). Esse efeito inibitório é especialmente acentuado nas plaquetas, porque estas não são capazes de sintetizar novamente essa enzima. Acredita-se que o ácido acetilsalicílico tenha outros efeitos inibitórios sobre as plaquetas. Por essa razão é usado para várias indicações relativas ao sistema vascular.

O ácido acetilsalicílico pertence ao grupo dos fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais, com propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias. Altas doses orais são usadas para o alívio da dor e nas afecções febris menores, tais como resfriados e gripe, para a redução da temperatura e alívio das dores musculares e das articulações e distúrbios inflamatórios agudos e crônicos, tais como artrite reumatoide, osteoartrite e espondilite anquilosante.

Propriedades farmacocinéticas

Após a administração oral, o ácido acetilsalicílico é rápida e completamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Durante e após a absorção, o ácido acetilsalicílico é convertido em ácido salicílico, seu principal metabólito ativo. Os níveis plasmáticos máximos de ácido acetilsalicílico são atingidos após 10 a 20 minutos e os de ácido salicílico após 0,3 a 2 horas. Em virtude do revestimento resistente a ácido, o princípio ativo não é liberado no estômago mas sim no meio alcalino do intestino. Portanto, em comparação com os comprimidos simples, a absorção do ácido acetilsalicílico é retardada em 3 a 6 horas após a administração dos comprimidos com revestimento entérico.

Tanto o ácido acetilsalicílico como o ácido salicílico ligam-se amplamente às proteínas plasmáticas e são rapidamente distribuídos a todas as partes do organismo. O ácido salicílico passa para o leite materno e atravessa a placenta. O ácido salicílico é eliminado principalmente por metabolismo hepático; os metabólitos incluem o ácido salicílico, o glicuronídeo salicílico, o glicuronídeo salicílico, o ácido gentísico e o ácido gentísico.

A cinética da eliminação do ácido salicílico é dependente da dose, uma vez que o metabolismo é limitado pela capacidade das enzimas hepáticas. Desse modo, 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 pré-clínicos de segurança

O perfil de segurança pré-clínico do ácido acetilsalicílico está bem documentado. Nos estudos com animais, os salicilatos causaram dano renal em altas doses, mas nenhuma outra lesão orgânica.

O ácido acetilsalicílico tem sido extensamente estudado in vitro e in vivo quanto à mutagenicidade. Não foi observado nenhum indício relevante de potencial mutagênico. O mesmo se aplica para os estudos de carcinogenicidade.

Em estudos com animais de diferentes espécies, os salicilatos apresentaram efeitos teratogênicos. Após a exposição durante o período pré-natal, foram descritos efeitos embriotóxicos e fetotóxicos, distúrbios de implantação e dificuldade na capacidade de aprendizado dos descendentes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O ácido acetilsalicílico não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico, a outros salicilatos ou a qualquer outro componente do produto;
- histórico de asma induzida pela administração de salicilatos ou substâncias com ação similar, principalmente fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais;
- úlceras gastrintestinais agudas;
- diátese hemorrágica;
- insuficiência renal grave;
- insuficiência hepática grave;
- insuficiência cardíaca grave;
- combinação com metotrexato em dose de 15 mg/semana ou mais (veja item “Interações Medicamentosas”);
- último trimestre de gravidez (veja subitem “Gravidez”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O ácido acetilsalicílico deve ser utilizado com cautela nos seguintes casos:

- hipersensibilidade a analgésicos, anti-inflamatórios ou antirreumáticos e em presença de outras alergias;
- histórico de úlceras gastrintestinais, incluindo úlcera crônica ou recidivante ou histórico de sangramentos gastrintestinais;

- tratamento concomitante com anticoagulantes (veja item “Interações Medicamentosas”);
- em pacientes com insuficiência renal ou pacientes com insuficiência cardiovascular (por exemplo, doença vascular renal, insuficiência cardíaca congestiva, depleção do volume, cirurgia importante, septicemia ou evento hemorrágico importante), uma vez que o ácido acetilsalicílico pode aumentar o risco de dano renal ou insuficiência renal aguda;
- em pacientes que sofrem de deficiência grave de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), o ácido acetilsalicílico pode induzir a hemólise ou anemia hemolítica. Fatores que podem aumentar o risco de hemólise são, por exemplo, altas doses, febre ou infecções agudas;
- disfunção hepática;
- o ibuprofeno pode interferir nos efeitos inibitórios do ácido acetilsalicílico sobre a agregação plaquetária. Pacientes em tratamento com ácido acetilsalicílico que tomarem ibuprofeno para o alívio de dor devem informar o seu médico (veja item “Interações Medicamentosas”);
- o ácido acetilsalicílico pode desencadear broncoespasmo e induzir ataques de asma ou outras reações de hipersensibilidade. Os fatores de risco são a presença de asma preexistente, febre do feno, pólipos nasais ou doença respiratória crônica. Esse conceito aplica-se também aos pacientes que apresentem reações alérgicas (por exemplo, reações cutâneas, prurido e urticária) a outras substâncias;
- devido ao efeito de inibição da agregação plaquetária, que persiste por vários dias após a administração, o ácido acetilsalicílico pode conduzir a uma tendência de aumento de sangramento durante e após intervenções cirúrgicas (incluindo cirurgias de pequeno porte, como por exemplo, extrações dentárias);
- em doses baixas, o ácido acetilsalicílico reduz a excreção do ácido úrico. Essa redução pode desencadear crises de gota em pacientes predispostos;
- 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 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 potencial risco para a vida do paciente, que requer ação médica imediata. O risco pode aumentar quando o ácido acetilsalicílico é administrado concomitantemente na vigência desta doença embora a relação causal não tenha sido comprovada. Vômitos persistentes na vigência destas doenças podem ser um sinal de Síndrome de Reye.

Crianças e adolescentes

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.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

Gravidez

A inibição da síntese de prostaglandinas pode afetar adversamente a gravidez e/ou o desenvolvimento embrio/fetal. Dados de estudos epidemiológicos consideram a possibilidade de 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 revelam nenhuma associação entre o uso do ácido acetilsalicílico e o aumento do risco de aborto. Os dados epidemiológicos disponíveis para o ácido acetilsalicílico, sobre malformações, não são consistentes, mas não se pode excluir o aumento do risco de gastrosquise. Um estudo prospectivo com cerca de 14.800 pares mãe-filho expostos precocemente durante a gestação (1º ao 4º mês) não demonstrou qualquer associação com um índice elevado de malformações.

Estudos em animais demonstram toxicidade reprodutiva (veja item “Características farmacológicas subitem Dados pré-clínicos de segurança”).

Não se recomenda o uso de medicamentos que contenham ácido acetilsalicílico durante o primeiro e o segundo trimestres de gravidez, a menos que seja realmente necessário. Em caso de necessidade de uso destes medicamentos por mulheres que pretendam engravidar ou durante o primeiro e o segundo trimestres de gravidez, 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 oligohidrâmnios.

- a mãe e a criança no final da gestação a:

- possível prolongamento do tempo de sangramento, um efeito antiagregante que pode ocorrer mesmo após doses muito baixas;
- inibição das contrações uterinas levando a atraso ou prolongamento do trabalho de parto.

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.

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

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

Lactação

Os salicilatos e seus metabólitos passam para o leite materno em pequenas quantidades. Como não se observaram até o momento efeitos adversos no lactente após uso eventual, em geral, é desnecessária a interrupção da amamentação.

Entretanto, com o uso regular ou ingestão de altas doses, a amamentação deve ser descontinuada precocemente.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações contraindicadas:

- metotrexato em doses de 15 mg/semana ou mais: aumento da toxicidade hematológica de metotrexato (diminuição da depuração renal do metotrexato por agentes anti-inflamatórios em geral e deslocamento do metotrexato de sua ligação na proteína plasmática pelos salicilatos) (veja item “Contraindicações”).

Combinações que requerem precauções 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 de sua ligação na proteína plasmática pelos salicilatos).

- ibuprofeno: a administração concomitante de ibuprofeno antagoniza a inibição plaquetária irreversível induzida pelo ácido acetilsalicílico. O tratamento com ibuprofeno em pacientes com risco cardiovascular aumentado pode limitar os efeitos cardioprotetores do ácido acetilsalicílico (veja item “Advertências e Precauções”).

- anticoagulantes, trombolíticos/ outros inibidores da agregação plaquetária/hemostase: aumento do risco de sangramento.

- outros anti-inflamatórios não-esteroidais com salicilatos em doses elevadas: aumento do risco de úlceras e sangramento gastrointestinal devido ao efeito sinérgico.

-inibidores seletivos da recaptção de serotonina (SSRIs): aumento do risco de sangramento gastrointestinal superior possivelmente em razão do efeito sinérgico.

-digoxina: aumento das concentrações plasmáticas de digoxina em função da diminuição da excreção renal.

-antidiabéticos, por exemplo, insulina e sulfonilureias: aumento do efeito hipoglicêmico por altas doses do ácido acetilsalicílico por ação hipoglicêmica do ácido acetilsalicílico e deslocamento da sulfonilureia de sua ligação nas proteínas plasmáticas.

-diuréticos em combinação com ácido acetilsalicílico em altas doses: diminuição da filtração glomerular por diminuição da síntese renal de prostaglandina.

-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 superdose de salicilato após interrupção do tratamento, devido ao aumento da eliminação de salicilatos pelos corticosteroides.

-inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) em combinação com ácido acetilsalicílico em altas doses: diminuição da filtração glomerular por inibição das prostaglandinas vasodilatadoras. Além de diminuição do efeito anti-hipertensivo.

-ácido valproico: aumento da toxicidade do ácido valproico devido ao deslocamento dos sítios de ligação com as proteínas.

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

AAS Protect deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

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 o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características organolépticas:

AAS Protect é um comprimido branco redondo com um “♥” gravado em um dos lados e o outro 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

Para uso oral. Tomar os comprimidos de preferência antes das refeições, com bastante líquido.

Dosagem:

- Infarto agudo do miocárdio: uma dose inicial de 100 a 300 mg é administrada assim que houver suspeita de infarto do miocárdio. A dose de manutenção é de 100 mg a 300 mg por dia por 30 dias após o infarto. Após 30 dias deve-se considerar terapia adicional para prevenção de recorrência do infarto. Por serem comprimidos com revestimento gastrorresistente, para esta indicação a dose inicial deve ser mastigada para obter a absorção rápida.

- Antecedente de infarto do miocárdio: 100 a 300 mg por dia.

- Prevenção secundária de acidente vascular cerebral: 100 a 300 mg por dia.

- Em pacientes com ataques isquêmicos transitórios (AIT): 100 a 300 mg por dia.

- Em pacientes com angina pectoris estável e instável: 100 a 300 mg por dia.

- Prevenção do tromboembolismo após cirurgia vascular ou intervenções: 100 a 300 mg por dia.

- Profilaxia de trombose venosa profunda e embolia pulmonar: 100 a 200 mg por dia ou 300 mg em dias alternados.

- Redução do risco de primeiro infarto do miocárdio: 100 mg por dia ou 300 mg em dias alternados.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas listadas são baseadas em relatos espontâneos pós-comercialização com todas as formulações de ácido acetilsalicílico, incluindo tratamento oral de curto e longo prazo, desta forma, a organização de acordo com as categorias de frequências CIOMS III não se aplica.

Distúrbios do trato gastrointestinal superior e inferior, tais como sinais e sintomas comuns de dispepsia, dor abdominal e gastrointestinal. Raramente inflamação e úlcera gastrointestinal, potencialmente, mas muito

raramente levando a úlcera gastrointestinal com hemorragia e perfuração, com os respectivos sinais e sintomas clínicos e laboratoriais.

Devido ao seu efeito inibitório sobre as plaquetas, o ácido acetilsalicílico pode ser associado ao aumento do risco de sangramento. Observaram-se sangramentos tais como hemorragia perioperatória, hematomas, epistaxe, sangramento urogenital e sangramento gengival. Foram raros a muito raros 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 anti-hemostáticos), que em casos isolados podem apresentar potencial risco para a vida do paciente.

Hemorragia pode resultar em anemia pós-hemorrágica/ anemia por deficiência de ferro (devido a, por exemplo, microsangramento oculto) aguda e crônica, com respectivos sinais e sintomas clínicos e laboratoriais, como astenia, palidez e hipoperfusão.

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

Foram relatados dano renal e insuficiência renal aguda.

Reações de hipersensibilidade com suas respectivas manifestações clínicas e laboratoriais inclusive síndrome asmática, reações leves a moderadas que potencialmente afetam a pele, trato respiratório, trato gastrointestinal e sistema cardiovascular, incluindo sintomas como eritema (rash), urticária, edema, prurido, rinite, congestão nasal, dificuldade cardiorrespiratória e muito raramente, reações graves, incluindo choque anafilático.

Relatou-se muito raramente disfunção hepática transitória com aumento das transaminases hepáticas.

Relataram-se tontura e zumbido, que podem ser indicativos de superdose.

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 (> 100 mg/kg/dia por mais de 2 dias pode provocar toxicidade) pode ser resultado de intoxicação crônica terapeuticamente adquirida e de intoxicações agudas (superdose) com potencial risco para a vida do paciente, variando de ingestão acidental em crianças a intoxicações eventuais.

A intoxicação crônica por salicilatos pode ser insidiosa, visto que pode apresentar sinais e sintomas não específicos. A intoxicação crônica leve por salicilato, ou salicilismo, ocorre normalmente apenas após o uso repetido de doses elevadas. Os sintomas incluem tontura, vertigem, zumbido, surdez, sudorese, náusea, vômito, dor de cabeça e confusão, e podem ser controlados com a redução da dose. Zumbidos podem ocorrer em concentrações plasmáticas de 150 a 300 microgramas/mL. Reações adversas mais graves ocorrem nas concentrações acima de 300 microgramas/mL.

A principal manifestação da **intoxicação aguda** é um distúrbio grave do equilíbrio ácido/base que pode variar de acordo com a idade e a gravidade da intoxicação. A acidose metabólica é a forma mais comum entre as crianças.

A gravidade da intoxicação não pode ser estimada apenas pela concentração plasmática. A absorção do ácido acetilsalicílico pode ser retardada devido à redução do esvaziamento gástrico, formação de concreções no estômago, ou como resultado da ingestão de preparações com revestimento gastrorresistente. O tratamento da intoxicação por ácido acetilsalicílico é determinado pela sua extensão, estágio e sintomas clínicos e de acordo com as técnicas de tratamento padrão para intoxicação. Dentre as principais medidas deve-se acelerar a excreção do fármaco bem como o restabelecimento do metabolismo ácido/base e eletrolítico.

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

Sinais e Sintomas	Achados de investigações	Medidas Terapêuticas
Intoxicação leve a moderada		Lavagem gástrica, administração repetida de carvão ativado, diurese alcalina forçada
Taquipneia, hiperventilação, alcalose respiratória	Alcalose, alcalúria	Monitoramento de fluidos e eletrólitos
Sudorese		
Náusea e vômito		

Intoxicação moderada a grave		Lavagem gástrica, administração repetida de carvão ativado, diurese alcalina forçada, hemodiálise em casos graves
Alcalose respiratória com acidose metabólica compensatória	Acidose, acidúria	Monitoramento de fluidos e eletrólitos
Hiperpirexia		Monitoramento de fluidos e eletrólitos
Respiratórios: variando de hiperventilação, edema pulmonar não cardiogênico à parada respiratória, asfixia		
Cardiovasculares: variando de disritmia, hipotensão à parada cardíaca	Por exemplo: Pressão arterial, alteração do eletrocardiograma	
Perdas de fluidos e eletrólitos: desidratação, oligúria à insuficiência renal	Por exemplo: Hipocalemia, hipernatremia, hiponatremia, disfunção renal alterada	Monitoramento de fluidos e eletrólitos
Danos no metabolismo da glicose, cetose	Hiperglicemia, hipoglicemia (principalmente em crianças) Aumento dos níveis de cetona	
Zumbidos, surdez		
Gastrintestinal: sangramentos gastrintestinais		
Hematológicos: variando de inibição plaquetária à coagulopatia	Por exemplo: prolongamento do tempo de protrombina, hipoprotrombinemia	
Neurológico: encefalopatia tóxica e depressão do Sistema Nervoso Central com manifestações que variam de letargia, confusão a coma e convulsões.		

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

M.S 1.1300.0991

Farm. Resp: Silvia Regina Brollo
CRF-SP nº 9.815

Registrado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP
CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ 02.685.377/0008-23
Indústria Brasileira

® Marca Registrada

IB270614

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 27/06/2014.

Esta bula foi aprovada em 07/08/2014.

Atendimento ao Consumidor
 **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com

