



AAS[®] Protect
(ácido acetilsalicílico)

Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Comprimido revestido de liberação retardada

100mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

AAS® Protect

ácido acetilsalicílico

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de liberação retardada.

Embalagem contendo 20 e 30 comprimidos revestidos de liberação retardada

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de liberação retardada contém:

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

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

AAS[®] Protect é indicado para adultos 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 carotídea, shunts arteriovenosos;
- 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 risco cardiovascular aumentado.

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 antihipertensiva.

Efeito do ácido acetilsalicílico 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	0,75 (0,45-	3,6	0,43	1,0

		(1,54)	1,26)			
--	--	--------	-------	--	--	--

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 em distúrbios inflamatórios agudos e crônicos, tais como artrite reumatoide, osteoartrite e espondilite anquilosante.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral, o ácido acetilsalicílico é rápida e completamente absorvido do trato gastrointestinal. Durante e após a absorção, o ácido acetilsalicílico é convertido em ácido salicílico, seu principal metabólito. Em virtude do revestimento do comprimido revestido de AAS[®] Protect 100mg ser resistente a ácido, o ácido acetilsalicílico não é liberado no estômago, mas sim no meio alcalino do intestino. Desta forma, a C_{máx} do ácido acetilsalicílico é alcançada 2-7 horas após administração dos comprimidos gastrorresistentes, sendo retardada em comparação com a do ácido acetilsalicílico em comprimidos de liberação imediata. A ingestão simultânea de alimentos leva a uma absorção atrasada, mas completa, do ácido acetilsalicílico, indicando que a taxa de absorção, mas não a extensão, é alterada pelos alimentos. Devido às relações mecânicas entre a exposição plasmática total do ácido acetilsalicílico e o seu efeito inibitório na agregação plaquetária, o atraso na absorção dos comprimidos gastrorresistentes de AAS[®] Protect não é considerado relevante para a terapia crônica com baixa dose de AAS[®] Protect, para a obtenção de inibição adequada da agregação plaquetária. No entanto, para assegurar os benefícios da formulação gastrorresistente, os comprimidos de AAS[®] Protect devem ser ingeridos preferencialmente antes das refeições (30 minutos ou mais), com bastante líquido (veja item “Posologia e Modo de Usar”).

Distribuição

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 (vide “Advertências e Precauções – Gravidez e lactação”).

Metabolismo/Biotransformação

O ácido acetilsalicílico é convertido em seu metabólito principal, o ácido salicílico. O grupo acetil do ácido acetilsalicílico começa a sofrer hidrólise já durante a passagem através da mucosa intestinal, mas este processo ocorre principalmente no fígado. O ácido salicílico é eliminado principalmente por metabolismo hepático. Os metabólitos incluem o ácido salicílico, o glicuronídeo salicílico, o glicuronídeo salicílico, o ácido genticílico e o ácido genticílico.

Eliminação/Excreção/Linearidade

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 farmacocinéticos disponíveis do ácido acetilsalicílico não indicam desvio clinicamente significativo da proporcionalidade à dose, nas faixas de dose de 100 mg a 500 mg.

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 (vide “Interações Medicamentosas”);
- último trimestre de gravidez (vide “Gravidez e lactação” em item “Advertências e Precauções”).

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 (vide “Interações Medicamentosas”);
- em pacientes com insuficiência renal ou pacientes com insuficiência na circulação cardiovascular (ex.: doença vascular renal, insuficiência cardíaca congestiva, depleção do volume, cirurgia de grande porte, 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;
- dipirona e alguns anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), como ibuprofeno e naproxeno, podem atenuar os efeitos inibitórios do ácido acetilsalicílico sobre a agregação plaquetária. Pacientes em tratamento com ácido acetilsalicílico que planejem utilizar dipirona ou AINEs, devem ser orientados a informar o seu médico (vide “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 (ex.: 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.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico

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

Crianças e adolescentes

- 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.

O uso de ácido acetilsalicílico em crianças ou adolescentes pode causar a Síndrome de Reye, uma doença rara, mas grave. 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.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

Gravidez e lactação

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 no início da gestação (1º ao 4º mês) não demonstrou qualquer associação com um índice elevado de malformações.

Estudos em animais demonstram toxicidade reprodutiva (vide “Características farmacológicas”, subitem “Dados pré-clínicos de segurança”). Há relatos de constrição no ducto arterioso após o tratamento no segundo trimestre, a maioria dos quais resolvidos após a interrupção do tratamento. 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. O monitoramento pré-natal da constrição do ducto arterioso deve ser considerado após a exposição a ácido acetilsalicílico a partir da 20ª semana gestacional. O tratamento com ácido acetilsalicílico deve ser descontinuado se ocorrer constrição do ducto arterioso. Durante o terceiro trimestre de gravidez, todos os inibidores da síntese de prostaglandinas podem expor:

- o feto a:

- toxicidade cardiopulmonar (constrição/fechamento prematuro do ducto arterioso e hipertensão pulmonar);
- disfunção renal, que pode progredir para insuficiência renal, com oligodrâmnios.

- 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.

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

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.

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.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Este medicamento é contraindicado em caso de suspeita de dengue, pois pode aumentar o risco de sangramentos.

Não use este medicamento caso tenha histórico de asma causada por uso anterior deste ou de outro medicamento com ação parecida ou caso tenha problema estomacal.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25/comprimido revestido de liberação entérica.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio.

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) (vide “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).

- dipirona e anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs): a administração simultânea (mesmo dia) de dipirona e alguns AINEs, como ibuprofeno e naproxeno, podem atenuar a inibição plaquetária irreversível induzida pelo ácido acetilsalicílico. Não é conhecida a relevância clínica destas interações. O tratamento com dipirona e alguns AINEs, como ibuprofeno e naproxeno, em pacientes com risco cardiovascular aumentado podem limitar a proteção cardiovascular do ácido acetilsalicílico (vide “Advertências e Precauções”).

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

- anti-inflamatórios não-esteroidais com salicilatos: aumento do risco de úlceras e sangramento gastrointestinal devido ao efeito sinérgico.
- inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs): 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 em combinação com doses elevadas de ácido acetilsalicílico: aumento do efeito hipoglicêmico em 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. Uso concomitante pode aumentar a incidência de sangramento gastrointestinal e ulceração.
- 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 sua fabricação.

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

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

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 gastrorresistentes de preferência pelo menos 30 minutos antes das refeições, com bastante água. Os comprimidos gastrorresistentes não devem ser esmagados, quebrados ou mastigados para garantir sua liberação no meio alcalino do intestino. Para o tratamento de infarto agudo do miocárdio a dose inicial deve ser esmagada ou mastigada e engolida.

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 esmagada ou mastigada e engolida para obter a absorção rápida.
- Antecedente de infarto do miocárdio: 100 a 300mg por dia.
- Prevenção secundária de acidente vascular cerebral: 100 a 300mg por dia.
- Em pacientes com ataques isquêmicos transitórios (AIT): 100 a 300mg por dia.
- Em pacientes com angina pectoris estável e instável: 100 a 300mg por dia.

- Prevenção do tromboembolismo após cirurgia vascular ou intervenções: 100 a 300mg por dia.
- Profilaxia de trombose venosa profunda e embolia pulmonar: 100 a 200mg por dia ou 300mg em dias alternados.
- Redução do risco de primeiro infarto do miocárdio: 100mg por dia ou 300mg em dias alternados.

Informações adicionais para populações especiais

- Pacientes pediátricos:

A segurança e eficácia de AAS[®] Protect em crianças abaixo de 18 anos não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis. Desta forma, AAS[®] Protect não é recomendado para uso em pacientes pediátricos abaixo de 18 anos.

- Pacientes com insuficiência hepática:

AAS[®] Protect é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave (vide “Contraindicações”). AAS[®] Protect deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência da função hepática (vide “5. Advertências e Precauções”).

- Pacientes com insuficiência renal:

AAS[®] Protect é contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave (vide “Contraindicações”). AAS[®] Protect deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência da função renal, uma vez que o ácido acetilsalicílico pode aumentar ainda mais o risco de dano renal e insuficiência renal aguda (vide “Advertências e Precauções”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a medicamentos listadas são baseadas em relatórios espontâneos pós-comercialização com todas as formulações de aspirina e ensaios clínicos com aspirina como medicamento em estudo. O cálculo da frequência baseia-se apenas nos dados do braço da aspirina do estudo ARRIVE.

As frequências das reações adversas a medicamentos relatadas com aspirina estão resumidas na tabela abaixo. Os agrupamentos de frequências são definidos de acordo com a seguinte convenção:

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

Incomum: ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$),

Raro: ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$)

As reações adversas a medicamentos identificadas apenas durante a vigilância pós-comercialização e cuja frequência não pôde ser estimada estão listadas em "desconhecida".

Tabela 1: Reações adversas a medicamentos relatadas em Ensaio Clínico ou durante a vigilância póscomercialização em pacientes tratados com ácido acetilsalicílico.

Classificação do sistema corpóreo	Comum	Incomum	Rara	Desconhecida
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático		Anemia por deficiência de ferro ^a	Anemia hemorrágica	Hemólise ^b ; Anemia hemolítica ^b
Distúrbios do sistema imunológico		Hipersensibilidade; Hipersensibilidade a medicamentos; Edema alérgico e angioedema	Reação anafilática	Choque anafilático
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura	Hemorragia cerebral e intracraniana ^c		
Distúrbios do ouvido e labirinto	Zumbido			
Distúrbios cardíacos				Dificuldade cardiorespiratória ^d Síndrome de Kounis ^f
Distúrbios vasculares		Hematoma	Hemorragia; Hemorragia	Hemorragia perioperatória

			muscular	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Epistaxe Rinite	Congestão nasal		Doença respiratória exacerbada por aspirina
Distúrbios gastrointestinais	Dispepsia; Dores gastrointestinais e abdominais; Inflamação gastrointestinal; Hemorragia do trato gastrointestinal ^c	Sangramento gengival; Erosão e úlcera gastrointestinais	Perfuração de úlcera gastrointestinal	Doença diafragmática intestinal
Distúrbios hepatobiliares		Insuficiência hepática	Aumento dos níveis de Transaminases	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea; Prurido	Urticaria		
Distúrbios renais e urinários	Hemorragia do trato urogenital		Insuficiência renal ^e ; Insuficiência renal aguda ^e	
Lesões, envenenamentos e complicações processuais	Veja item “10. Superdose”			

^a No contexto de sangramento

^b No contexto de formas graves de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)

^c LT / casos fatais foram relatados na AAS e placebo com a mesma frequência, <0.1%

^d No contexto de reações alérgicas graves

^e Em pacientes com insuficiência renal pré-existente ou circulação cardiovascular prejudicada

^f Isquemia miocárdica aguda com ou sem infarto do miocárdio como parte de uma reação de hipersensibilidade (veja item “5. Advertências e Precauções”)

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A toxicidade por salicilatos (> 100 mg/kg/dia por mais de 2 dias pode provocar toxicidade) pode ser resultado de intoxicação crônica terapêuticamente 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 e 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. Eventos adversos 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 severidade 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, função 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.



III – DIZERES LEGAIS:

Registro:1.7817.0931

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



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

Rua Bonnard (Green Valley I) nº 980 - Bloco 12, Nível 3, Sala A - Alphaville Empresarial - Barueri - SP
CEP 06465-134 - C.N.P.J.: 61.082.426/0002-07 - Indústria Brasileira

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

Anápolis - GO



ANEXO B
Histórico de Alteração da 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
07/11/2022	4911052/22-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	19/04/2022	2463621/22-2	11203 - SIMILAR - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	08/08/2022	III – Dizeres legais	VP/VPS	Comprimido revestido
14/03/2023	0252792/23-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	14/03/2023	0252792/23-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	14/03/2023	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	Comprimido revestido
							5. Advertências e precauções	VPS	
11/04/2025	0503666/25-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	11/04/2025	0503666/25-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	11/04/2025	III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido
-	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	Alteração de Texto de Bula para harmonização ao novo marco de rotulagem onde foram realizados adequação de texto conforme disposto na RDC nº 768/2022, bem como a inclusão de frases de alerta em atendimento a RDC 770/2022 e IN 200/2022.	VP/VPS	Comprimido revestido