

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ácido acetilsalicílico Farmoz, 100 mg, comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 100 mg de ácido acetilsalicílico, como substância ativa.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 95 mg de manitol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido redondo de cor branca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Ácido acetilsalicílico Farmoz está indicado nas situações que requerem um efeito inibidor da agregação plaquetária, nomeadamente:

- Prevenção de enfarte agudo do miocárdio em doentes com angina de peito instável;
- No enfarte agudo do miocárdio;
- Na profilaxia do reenfarte;
- Prevenção primária ou secundária de acidentes isquémicos transitórios (AIT) e de acidentes vasculares cerebrais (AVC) trombóticos;
- Prevenção de acidentes tromboembólicos após cirurgia vascular ou intervenções cirúrgicas.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A posologia recomendada é de 100 a 300 mg de ácido acetilsalicílico por dia (1 a 3 comprimidos de Ácido acetilsalicílico Farmoz por dia) nas seguintes situações:

- Prevenção de enfarte agudo do miocárdio em doentes com angina de peito instável;
- No enfarte agudo do miocárdio;
- Na profilaxia do reenfarte;
- Prevenção primária ou secundária de acidentes isquémicos transitórios (AIT) e de acidentes vasculares cerebrais (AVC) trombóticos;

- Prevenção de acidentes tromboembólicos após cirurgia vascular ou intervenções cirúrgicas.

Idosos

Em geral, o ácido acetilsalicílico deve ser usado com precaução nos doentes idosos que são mais suscetíveis para efeitos adversos.

Utilização na insuficiência renal

Nos doentes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina <10 mL/min) deve ser evitada a utilização de ácido acetilsalicílico. Nos doentes hemodialisados, o ácido acetilsalicílico deve ser administrado após a hemodiálise.

Utilização na insuficiência hepática

Nos doentes com insuficiência hepática grave deve ser evitada a utilização de ácido acetilsalicílico.

População pediátrica

O ácido acetilsalicílico não deve ser administrado a crianças com idade inferior a 3 anos, nem a crianças e adolescentes com estados febris e menos de 12 anos de idade, devido à possibilidade de ocorrência de síndrome de Reye.

Modo de administração

Os comprimidos de Ácido acetilsalicílico Farmoz são para administração por via oral. Devem ser tomados com água.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa (ácido acetilsalicílico), a outros salicilatos ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

História de hemorragia gastrointestinal ou perfuração, relacionada com terapêutica anterior com anti-inflamatórios não esteroides (AINE).

Úlcera péptica/hemorragia ativa ou história de úlcera péptica/hemorragia recorrente (dois ou mais episódios distintos de ulceração ou hemorragia comprovada).

Situações de diátese hemorrágica.

Crianças com menos de 3 anos de idade.

Tratamento de infeções virais em crianças e adolescentes, com ou sem febre (risco de síndrome de Reye).

A administração de doses superiores a 100 mg/dia está contraindicada durante o terceiro trimestre de gravidez.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências

A administração concomitante de ácido acetilsalicílico com outros AINE, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2, deve ser evitada.

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados utilizando a menor dose eficaz durante o menor período de tempo necessário para controlar a sintomatologia.

Hemorragia, ulceração e perfuração gastrointestinal: têm sido notificados casos de hemorragia, ulceração e perfuração gastrointestinal potencialmente fatais, em várias fases do tratamento, associados ou não a sintomas de alerta ou história de eventos gastrointestinais graves.

O risco de hemorragia, ulceração ou perfuração é maior com doses mais elevadas, em doentes com história de úlcera péptica, especialmente se associada a hemorragia ou perfuração (ver secção 4.3 contraindicações) e em doentes idosos. Nestas situações os doentes devem ser instruídos no sentido de informar o seu médico assistente sobre a ocorrência de sintomas abdominais e de hemorragia digestiva, sobretudo nas fases iniciais do tratamento.

Nestes doentes o tratamento deve ser iniciado com a menor dose eficaz. A coadministração de agentes protetores (ex.: misoprostol ou inibidores da bomba de prótons) deverá ser considerada nestes doentes, assim como naqueles que necessitem de tomar simultaneamente outros medicamentos suscetíveis de aumentar o risco de úlcera ou hemorragia, tais como corticosteroides, anticoagulantes (como a varfarina), inibidores seletivos da recaptção da serotonina ou antiagregantes plaquetários (ver secção 4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação).

Em caso de hemorragia gastrointestinal ou ulceração em doentes a tomar Ácido acetilsalicílico Farmoz o tratamento deve ser interrompido.

Há um risco aumentado de hemorragia particularmente durante ou após cirurgias (mesmo em casos de procedimentos menores). Utilizar com precaução antes da cirurgia,. Pode ser necessária a descontinuação temporária do tratamento.

Os AINE devem ser administrados com precaução em doentes com história de doença inflamatória do intestino (colite ulcerosa, doença de Crohn), na medida em que estas situações podem ser exacerbadas. (ver secção 4.8 Efeitos indesejáveis).

O ácido acetilsalicílico pode provocar broncoespasmo e ataques de asma ou outras reações de hipersensibilidade. Os fatores de risco são asma existente, febre do feno, pólipos nasais ou doenças respiratórias crónicas.

Reações graves da pele, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, foram raramente reportadas em associação com o uso de ácido acetilsalicílico (ver secção 4.8). Ácido acetilsalicílico Farmoz deve ser descontinuado no primeiro aparecimento de rash cutâneo, lesões das mucosas, ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Idosos: os idosos apresentam uma maior frequência de reações adversas com AINE, especialmente de hemorragias gastrointestinais e de perfurações que podem ser fatais (ver secção 4.2. Posologia e Modo de Administração). Quando se pretende uma terapêutica prolongada, os doentes devem ser revistos regularmente.

O ácido acetilsalicílico aumenta o risco de hemorragia aquando da realização de procedimentos invasivos.

O risco de efeito hipoglicémico com sulfonilureias e insulina pode ser potenciado com Ácido acetilsalicílico Farmoz (ver secção 4.5).

Precauções

O Ácido acetilsalicílico Farmoz deverá ser administrado com precaução, e apenas quando a relação benefício/risco for favorável, nas seguintes situações:

- Primeiro e segundo trimestre da gravidez;
- Aleitamento;
- Hipersensibilidade a outros anti-inflamatórios não esteroides;
- Tratamento simultâneo com outros fármacos inibidores da agregação plaquetária e/ou anticoagulantes;
- Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase;
- Hipoprotrombinémia preexistente;
- Deficiência de vitamina K;
- Insuficiência hepática grave;
- Alcoólicos crónicos (3 ou mais bebidas por dia), dado que apresentam um aumento do risco de hemorragia digestiva alta;
- Insuficiência renal grave;
- Antecedentes de patologia gastrointestinal;
- Hipertensão não controlada;
- Retinopatia diabética proliferativa;
- Asma brônquica, doença pulmonar crónica obstrutiva, febre dos fenos e pólipos nasais;
- Períodos prolongados sem vigilância médica.

População pediátrica

Devido à possibilidade de ocorrência de síndrome de Reye, o ácido acetilsalicílico só deve ser utilizado em crianças com menos de 12 anos por indicação expressa de um médico.

Medicamentos contendo ácido acetilsalicílico não devem ser utilizados em crianças e adolescentes com infeções virais, com ou sem febre, sem consultar previamente um médico. Em certas doenças virais, especialmente em síndromes gripais e varicela, há um

risco de ocorrência de síndrome de Reye, uma doença muito rara mas que coloca a vida em risco, necessitando de intervenção médica imediata. O risco pode aumentar quando o ácido acetilsalicílico é administrado concomitantemente; contudo, não existe relação causal comprovada.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O ácido acetilsalicílico aumenta:

- Os efeitos dos anticoagulantes – os salicilatos podem aumentar os efeitos dos anticoagulantes, tais como a varfarina (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização);
- O risco de ulceração ou hemorragia gastrointestinal em caso de tratamento simultâneo com corticosteroides (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização);
- O risco de hemorragia gastrointestinal em caso de tratamento simultâneo com antiagregantes plaquetários e inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização);
- O risco de hemorragia gastrointestinal em caso de ingestão de álcool;
- Os efeitos dos anti-inflamatórios não esteroides;
- Os efeitos das sulfonilureias;
- Os efeitos do metotrexato;
- Os efeitos das sulfonamidas;
- Os efeitos do ácido valpróico;
- Os efeitos da insulina;
- Os efeitos da fenitoína;
- Os efeitos da triiodotironina;
- As concentrações plasmáticas de digoxina, barbitúricos e lítio.

O ácido acetilsalicílico diminui:

- Os efeitos dos antagonistas da aldosterona e dos diuréticos de ansa;
- Os efeitos dos medicamentos anti-hipertensores;
- Os efeitos dos uricosúricos,
- A atividade do alfa-interferão.

O ácido acetilsalicílico nunca deve ser associado a vacinas de vírus influenza vivos.

Recomenda-se que os doentes que fizeram a vacina da varicela não devem tomar ácido acetilsalicílico durante as 6 semanas seguintes, dado que surgiram casos de síndrome de Reye após infeções pelo vírus da varicela.

Diuréticos, Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) e Antagonistas da Angiotensina II (AII): a administração de ácido acetilsalicílico (>3g/dia) pode diminuir a eficácia dos diuréticos assim como de outros medicamentos anti-hipertensores. Nalguns doentes com função renal diminuída (ex.: doentes desidratados ou idosos com comprometimento da função renal) a coadministração de um IECA ou AII e agentes inibidores da cicloxigenase pode ter como consequência a progressão da deterioração da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda, que é normalmente

reversível. A ocorrência destas interações deverá ser tida em consideração em doentes a tomar ácido acetilsalicílico em associação com IECA ou AAIL. Consequentemente, esta associação medicamentosa deverá ser administrada com precaução, sobretudo em doentes idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deverá ser analisada a necessidade de monitorizar a função renal após o início da terapêutica concomitante, e periodicamente desde então.

Os medicamentos que contêm alumínio, fósforo ou magnésio, como por exemplo os antiácidos, aumentam o pH urinário, o que aumenta a eliminação renal dos salicilatos, diminuindo as concentrações de ácido acetilsalicílico entre 30 a 70 %.

O ácido acetilsalicílico reduz a excreção de ácido úrico. Como consequência, poderá surgir hiperuricémia, em particular nos doentes com diminuição prévia da excreção do ácido úrico.

Os dados experimentais sugerem que o ibuprofeno pode inibir o efeito antiagregante plaquetário do ácido acetilsalicílico (AAS) de baixa dosagem quando estes medicamentos são administrados concomitantemente. No entanto, devido às limitações destes dados e às incertezas inerentes à extrapolação dos dados ex vivo para situações clínicas não é possível concluir de forma definitiva sobre as consequências da administração regular de ibuprofeno no efeito do AAS. Não é provável que se verifiquem efeitos clinicamente relevantes na ação cardioprotectora do AAS decorrentes da administração ocasional de ibuprofeno (ver secção 5.1.).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Administração de doses baixas (até 100 mg/dia)

Os dados dos ensaios clínicos sugerem que a administração de doses até 100 mg/dia em indicações obstétricas restritas (por exemplo no caso dos abortamentos de repetição de etiologia supostamente imunológica e do hidrâmnios), que requerem monitorização especializada, é aparentemente segura.

Administração de doses entre 100 e 500 mg/dia

A experiência clínica relativa ao uso de doses entre 100 mg/dia e 500 mg/dia é insuficiente. Consequentemente, as recomendações que em seguida se enunciam relativas à administração de doses superiores a 500 mg/dia, aplicar-se-ão também a este intervalo posológico.

Administração de doses de 500 mg/dia ou superiores

A inibição das prostaglandinas pode afetar negativamente a gravidez e/ou o desenvolvimento embrio-fetal. Os dados dos estudos epidemiológicos sugerem um aumento do risco de aborto espontâneo, de malformações cardíacas e de gastrosquise na sequência da utilização de um inibidor da síntese das prostaglandinas no início da gravidez. O risco absoluto de malformações cardiovasculares aumentou de valores

inferiores a 1% para aproximadamente 1,5%. Presume-se que o risco aumenta com a dose e a duração do tratamento.

Nos animais, demonstrou-se que a administração de inibidores da síntese das prostaglandinas tem como consequência o aumento de abortamentos peri e post-implantatários e da mortalidade embriofetal. Adicionalmente, registou-se maior incidência de várias malformações, incluindo malformações cardiovasculares em animais expostos a inibidores da síntese das prostaglandinas durante o período organogénico. Durante o 1º e o 2º trimestre de gravidez, o ácido acetilsalicílico não deverá ser administrado a não ser que seja estritamente necessário. Se o ácido acetilsalicílico for usado por mulheres que estejam a tentar engravidar, ou durante o 1º e 2º trimestre de gravidez, a dose administrada deverá ser a menor e durante o mais curto espaço de tempo possível.

Durante o 3º trimestre de gravidez, todos os inibidores da síntese das prostaglandinas podem expor o feto a:

- toxicidade cardiopulmonar [com fecho prematuro do ductus arteriosus (canal de Botal) e hipertensão pulmonar];
- disfunção renal, que pode progredir para insuficiência renal com oligohidrâmnios.

Na fase final da gravidez, a mãe e o recém-nascido podem estar expostos a:

- possível prolongamento do tempo de hemorragia, um efeito antiagregante que pode verificar-se mesmo com doses muito baixas;
- inibição das contrações uterinas com consequente atraso ou prolongamento do trabalho de parto.

Assim, a administração de doses superiores a 100 mg/dia de ácido acetilsalicílico está contraindicada durante o terceiro trimestre de gravidez.

Os salicilatos e os seus metabolitos são excretados em pequenas quantidades no leite humano. Uma vez que, até agora, não foram demonstrados efeitos nocivos no recém-nascido após uso ocasional, não é necessário interromper a amamentação após uma toma isolada. Com utilização regular ou após toma de doses altas a amamentação deve ser interrompida.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A possibilidade de aparecimento de tonturas e zumbidos deverá ser considerada quando se pretende conduzir veículos ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os eventos adversos mais frequentemente observados são de natureza gastrointestinal. Podem ocorrer, em particular nos idosos, úlceras pépticas, perfuração ou hemorragia gastrointestinal potencialmente fatais (ver secção 4.4. Advertências e precauções

especiais de utilização). Náuseas, dispepsia, vômitos, hematemeses, flatulência, dor abdominal, diarreia, obstipação, melenas, estomatite aftosa, exacerbação de colite ou doença de Crohn (ver secção 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização) têm sido notificados na sequência da administração destes medicamentos. Menos frequentemente têm vindo a ser observados casos de gastrite.

Apresentam-se de seguida os efeitos indesejáveis por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Efeitos indesejáveis
Doenças do sangue e do sistema linfático	<p>Raros: Anemia ferropénica (principalmente no idoso), prolongamento do tempo de hemorragia.</p> <p>Muito raros: anemia hemolítica associada a deficiência de glucose-6-fosfato desidrogenase, porfíria.</p>
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito raros: hipoglicémia.
Doenças do sistema nervoso	Raros: vertigens, acufenos e cofose, associados a hiperdosagem e com incidência particular nos idosos e nas crianças.
Vasculopatias	Muito raros: hemorragia intracerebral e hemorragia intraocular.
Doenças gastrointestinais	<p>Frequentes: náuseas, azia, desconforto abdominal, diarreia, vômitos e ligeiras hemorragias gastrointestinais, que só excepcionalmente causam anemia.</p> <p>Raros: úlceras gastrointestinais, por vezes complicadas de hemorragia (hematemeses e ou melenas) e ou perfuração.</p> <p>Muito raros: alterações dos valores das enzimas hepáticas.</p>
Afeções hepatobiliares	Muito raros: hepatite.
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<p>Raros: dermatite alérgica, Síndrome de Stevens-Johnson, urticária e edema angioneurótico.</p> <p>Muito raros: eritema, erupções cutâneas e erupções cutâneas pustulares.</p>

Doenças renais e urinárias	Muito raros: alteração da função renal.
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Raros: crises de dispneia, broncospasmo, rinite vasomotora,

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem aguda pode surgir hiperventilação, náuseas, vômitos, vertigens, acufenos, taquicárdia, rubor, sedação e sede. A sobredosagem aguda grave pode ser acompanhada de febre, agitação, desorientação, convulsões, coma, insuficiência respiratória aguda, hipoglicémia e hemorragias. Dado o desequilíbrio ácido-base e hidro-eletrolítico que geralmente acompanha a intoxicação aguda pelos salicilatos, é importante efetuar pHmetria e gasimetria arterial e ionograma, para avaliação do doente.

Consoante o estadio e a gravidade da situação clínica, sugere-se lavagem gástrica ou provocar o vômito, seguida da administração oral de líquidos. Se o doente não conseguir reter os líquidos administrados por via oral, sugere-se a administração endovenosa de soro fisiológico ou bicarbonato de sódio (aumenta a excreção renal de salicilatos), de acordo com o ionograma e o pH apresentados. Nas situações mais graves deve-se ponderar fazer diálise.

O doente deve ficar em observação até desaparecerem os sintomas/sinais de intoxicação.

Na sobredosagem fatal, a morte ocorre em regra por insuficiência respiratória.

A sobredosagem crónica (salicilismo) traduz-se essencialmente por perturbações do sistema nervoso, com predomínio central.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.10 - Sistema Nervoso Central. Analgésicos e antipiréticos.
4.3.1.3 - Sangue. Anticoagulantes e antitrombóticos. Anticoagulantes. Antiagregantes plaquetários. Código ATC: B01AC06

O ácido acetilsalicílico é um anti-inflamatório não esteroide (AINE), que inibe de forma não seletiva a cicloxigenase (COX), por acetilação irreversível de uma serina. Assim, na estrutura da COX-1 acetila a serina na posição 530 e na estrutura da COX-2 acetila a serina homóloga na posição 516. Distingue-se dos outros AINES, que atuam de forma reversível através da inibição competitiva da atividade da cicloxigenase. Exerce o seu efeito interferindo com a biossíntese dos prostanóides cíclicos, ou seja, do tromboxano A₂, da prostaciclina e de outras prostaglandinas.

Nas baixas doses utilizadas como inibidor da agregação plaquetária, o ácido acetilsalicílico é 170 vezes mais potente a inibir a COX-1 do que a inibir a COX-2.

Em presença de ácido acetilsalicílico a COX-1 é completamente inativada, enquanto que a COX-2 converte o ácido araquidónico não em PGH₂, precursora dos prostanóides cíclicos acima referidos, mas em ácido 15-R-hidroxi-eicosatetraenoico (15-R-HETE). O resultado final é que nem a COX-1 nem a COX-2 conseguem converter o ácido araquidónico em PGH₂. Interessante é o facto da metabolização celular do 15-R-HETE poder produzir 15-epilipoxina A₄, que possui potentes propriedades anti-inflamatórias, que potenciam o efeito anti-inflamatório do ácido acetilsalicílico.

A produção plaquetária de TXA₂ em resposta a vários estímulos (incluindo o colagénio, a trombina e o ADP) resulta na amplificação da resposta de agregação plaquetária e em vasoconstrição. Inversamente, a produção de prostaciclina pelas células endoteliais resulta na inibição da agregação plaquetária e induz vasodilatação. A inibição do TXA₂ e do PGI₂ induzida pelo ácido acetilsalicílico tem, portanto, efeitos opostos na hemostase. Contudo, os efeitos protrombóticos potenciais da inibição da PGI₂ não são clinicamente relevantes, sendo predominantes os efeitos antitrombóticos causados pela inibição do TXA₂. Tal facto deve-se, pelo menos em parte, à capacidade das células endoteliais regenerarem nova cicloxigenase, recuperando assim a sua função normal, enquanto que a inibição da cicloxigenase nas plaquetas é irreversível, devido à síntese proteica muito limitada nestas células anucleadas. Uma dose única do ácido acetilsalicílico inibe a cicloxigenase plaquetária durante a vida útil da plaqueta (8 a 11 dias). A duração dos efeitos do ácido acetilsalicílico depende, da taxa de renovação das cicloxigenases nos diferentes tecidos alvo.

Para além dos efeitos antitrombóticos, outros mecanismos podem contribuir para os benefícios do ácido acetilsalicílico no tratamento de doenças cardiovasculares. Com efeito, o ácido acetilsalicílico pode diminuir a progressão da aterosclerose protegendo as partículas LDL de modificação oxidativa e atenuar a disfunção endotelial nos vasos

ateroscleróticos. Estes efeitos foram atribuídos às propriedades antioxidantes do ácido acetilsalicílico.

Os dados experimentais sugerem que o ibuprofeno pode inibir o efeito de doses baixas de ácido acetilsalicílico ao nível da agregação plaquetária quando estes medicamentos são administrados concomitantemente. Num estudo, quando foram administrados 400 mg de ibuprofeno em dose única 8 horas antes ou 30 minutos após a administração de 81 mg de ácido acetilsalicílico de libertação imediata, verificou-se a diminuição do efeito do ácido acetilsalicílico na formação de tromboxano ou na agregação plaquetária. No entanto devido às limitações destes dados e ao grau de incerteza inerente à extrapolação de dados ex vivo para situações clínicas não é possível retirar conclusões definitivas relativamente à administração habitual de ibuprofeno. Não é provável que se verifiquem efeitos clinicamente relevantes na ação cardioprotectora do AAS decorrentes da administração ocasional de ibuprofeno.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O ácido acetilsalicílico, a substância ativa de Ácido acetilsalicílico Farmoz, após administração oral é rapidamente absorvido; uma pequena parte no estômago e a maioria na porção inicial do intestino delgado. Em menos de 30 minutos já se detetam concentrações apreciáveis no soro. Após uma dose única oral, o pico plasmático é atingido em 0,3 a 2 horas.

A taxa de absorção é influenciada por vários fatores, em especial pela taxa de desagregação e de dissolução do comprimido, assim como pelo pH, pela superfície da mucosa e pelo tempo de esvaziamento gástrico.

A absorção dos salicilatos faz-se principalmente por difusão passiva através da mucosa gastrointestinal. Os alimentos atrasam a absorção dos salicilatos.

Distribuição

Após ser absorvido, distribui-se pela maioria dos tecidos e pelo fluido intersticial, como consequência de um processo passivo, pH dependente.

Atravessa a placenta e através de transporte ativo ultrapassa o plexus coroideu.

O volume de distribuição das doses habituais do ácido acetilsalicílico nos indivíduos normais é de cerca de 170 ml/kg de peso. Em doses elevadas, este volume aumenta até cerca de 500 ml/kg, devido à saturação dos locais de ligação nas proteínas plasmáticas.

A maior parte do ácido acetilsalicílico é absorvido como tal. No entanto, uma pequena parte passa para a circulação sob a forma de ácido salicílico, devido à hidrólise provocada pelas esterases existentes na mucosa gastrointestinal e no fígado.

O ácido acetilsalicílico só é detetado no plasma durante um curto período de tempo, em virtude de ser hidrolisado no plasma, no fígado e nos eritrócitos. Assim, 30 minutos após uma dose oral de 0,65g, somente 27% do salicilato plasmático está acetilado. Conseqüentemente, as concentrações plasmáticas do ácido acetilsalicílico são sempre baixas e raramente excedem 20 µg/ml nas doses terapêuticas habituais.

Cerca de 80 a 90% circula ligadas às proteínas plasmáticas, especialmente à albumina, aumentando a fração livre à medida que as concentrações no plasma aumentam.

Os salicilatos competem com vários compostos que circulam ligados às proteínas plasmáticas, designadamente a tiroxina, a triiodotironina, a penicilina, a fenitoína, o ácido úrico a bilirrubina e outros AINEs. Nestas situações o ácido acetilsalicílico circula ligada às proteínas plasmáticas em menor percentagem mas, em virtude de acetilar a albumina humana in vivo, pode modificar a ligação desses fármacos à albumina. As hormonas, o DNA, a hemoglobina e outras proteínas são também acetiladas.

Biotransformação

A biotransformação dos salicilatos faz-se em muitos tecidos, particularmente no retículo endoplasmático e nas mitocôndrias dos hepatócitos. Os principais metabolitos são o ácido salicílico, que é o conjugado de glicina do ácido salicílico, o salicilfenol-glucoronido e o salicilacetil-glucoronido, que são os glucoronidos éter e ester do ácido salicílico. Para além disso, uma pequena fração é oxidada em ácido gentísico e no seu conjugado de glicina (ácido gentisúrico).

Eliminação

Os salicilatos são excretados na urina sob a forma de ácido salicílico livre (10%), ácido salicílico (75%), ácido fenolsalicílico (10%), acil-glucoronidos (5%) e ácido gentísico (<1%). Contudo, a excreção de salicilatos livres é extremamente variável e depende da dose administrada e do pH urinário. Com efeito, numa urina alcalina, mais de 30% da droga ingerida é eliminada como salicilato livre, enquanto que numa urina ácida, a percentagem de salicilato livre é inferior a 2%.

O ácido acetilsalicílico é um dos AINEs em que a determinação dos níveis plasmáticos é extremamente útil para a monitorização da terapêutica e da toxicidade.

A concentração plasmática dos salicilatos está aumentada nas situações que diminuem a taxa de filtração glomerular ou reduzem a sua secreção no túbulo contornado proximal, tais como algumas doenças renais ou a presença de inibidores que competem com o sistema de transporte, como por exemplo o probenecide.

As alterações do pH urinário também têm um efeito significativo na excreção dos salicilatos. Na realidade, a depuração dos salicilatos é cerca de 4 vezes superior com um pH de 8 comparativamente com um pH de 6. Taxas elevadas de fluxo urinário diminuem a reabsorção tubular.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O ácido acetilsalicílico e o seu metabolito exercem um efeito irritante local sobre as membranas mucosas, o que contribui para a sua toxicidade gastrointestinal. A administração crónica de doses elevadas (120 - 500 mg/kg) provocou no rato necrose papilar renal.

Uma intoxicação com ácido acetilsalicílico pode provocar alterações a nível do SNC como confusão, desorientação e demência, problemas pulmonares como dispneia e edema pulmonar, insuficiência renal e alterações no equilíbrio ácido-base; doses de 500 mg/kg podem ser fatais. A morte por intoxicação com salicilatos sobrevém em geral por insuficiência respiratória.

O ácido acetilsalicílico foi devidamente testado no que respeita à mutagenicidade e carcinogenicidade, não se tendo observado evidências relevantes de potencial mutagénico ou carcinogénico.

Em algumas espécies animais, o ácido acetilsalicílico exerce efeitos negativos sobre o sistema reprodutor e toxicidade fetal: está associado a uma redução da espermatogénese, da implantação de embriões e a um aumento da incidência de anomalias congénitas. Observou-se também nas crias após exposição pré-natal, alterações na capacidade de aprendizagem.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Celulose microcristalina 112

Manitol

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens contendo 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60 ou 500 comprimidos doseados a 100 mg, em blister de PVC/PVdC-Alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal S.A.

Rua da Tapada Grande, nº 2, Abrunheira

2710-089 Sintra

Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO