

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aspirina GR 100 mg Comprimidos gastrorresistentes

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Excipiente com efeito conhecido:

Sódio – 0,004 mg (sob a forma de laurilsulfato de sódio)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido gastrorresistente

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O ácido acetilsalicílico é indicado, em adultos, para a inibição da agregação plaquetária:

- Na angina de peito instável;
- No enfarte do miocárdio agudo;
- Na profilaxia do reenfarte;
- Após cirurgia vascular ou intervenções cirúrgicas (p.ex. PTCA, CAGB);
- Para prevenção de acidentes isquémicos transitórios (AIT) e trombose cerebral após manifestação de estádios precursores;
- Para prevenção de trombozes dos vasos sanguíneos coronários em doentes com fatores de risco múltiplos;
- Para prevenção de trombose venosa e embolia pulmonar;
- Para profilaxia prolongada da enxaqueca.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Na angina de peito instável, na profilaxia do reenfarte, após cirurgia vascular ou intervenções cirúrgicas:

Recomenda-se uma posologia diária de 100 - 300 mg de ácido acetilsalicílico.

No enfarte do miocárdio agudo:

Recomenda-se uma posologia diária de 100 - 160 mg de ácido acetilsalicílico.

A dose inicial deve ser esmagada, mastigada e engolida, de modo a obter-se uma absorção mais rápida.

Na prevenção de acidentes isquémicos transitórios e trombose cerebral após manifestação dos estádios precursores:

Recomenda-se uma posologia diária de 100 - 300 mg de ácido acetilsalicílico.

Para a prevenção de trombose dos vasos coronários em doentes com fatores de risco múltiplos:

Recomenda-se uma posologia de 100 - 200 mg/dia ou de 300 mg em dias alternados.

Para a prevenção de trombose venosa e embolia pulmonar:

Recomenda-se uma posologia diária de 100 - 200 mg.

Para profilaxia da enxaqueca:

Recomenda-se uma posologia de 100 - 200 mg/dia ou de 300 mg em dias alternados.

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Aspirina GR 100 mg em crianças com menos de 18 anos de idade não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis. Portanto, Aspirina GR 100 mg não deve ser utilizada em crianças com menos de 18 anos.

Modo de administração

Para uso oral.

Os comprimidos gastrorresistentes devem ser ingeridos pelo menos 30 minutos antes das refeições, com muita água. Os comprimidos gastrorresistentes não devem ser esmagados, partidos ou mastigados de modo a assegurar uma libertação no meio alcalino do intestino. Enfarte agudo do miocárdio: a dose inicial deve ser esmagada ou mastigada e engolida.

Doentes com compromisso hepático

A Aspirina GR 100 mg é contraindicada em doentes com insuficiência hepática grave (ver secção 4.3). Aspirina GR 100 mg deve ser utilizada com particular precaução por doentes com compromisso hepático (ver secção “4.4 Advertências e precauções especiais de utilização”).

Doentes com compromisso renal

A Aspirina GR 100 mg é contraindicada em doentes com insuficiência renal grave (ver secção 4.3). Aspirina GR 100 mg deve ser utilizada com particular precaução por doentes com insuficiência renal, uma vez que o ácido acetilsalicílico pode aumentar o risco de compromisso renal e de insuficiência renal aguda (ver secção 4.4).

4.3 Contraindicações

Aspirina GR 100 mg não deve ser utilizada nos casos de:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- Hipersensibilidade conhecida a outros salicilatos,
- História de asma induzida pela administração de salicilatos ou substâncias com ação similar, anti-inflamatórios não esteroides,
- Úlceras gastrointestinais agudas,
- Diátese hemorrágica,
- Insuficiência renal grave,

- Insuficiência hepática grave,
- Insuficiência cardíaca grave,
- Combinação com o metotrexato nas doses de 15 mg/semana ou superiores (ver secção 4.5),
- Terceiro trimestre de gravidez (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

- Hipersensibilidade a medicamentos analgésicos / anti-inflamatórios / antirreumáticos e na presença de outras alergias;
- História de úlceras gastrointestinais incluindo doença ulcerosa crónica ou recorrente ou história de hemorragias gastrointestinais;
- Administração concomitante de anticoagulantes (ver secção 4.5);
- Em doentes com compromisso renal ou doentes com compromisso cardiovascular circulatório (ex.: doença renal vascular, insuficiência cardíaca congestiva, depleção de volume, cirurgia major, septicemia, eventos hemorrágicos major), uma vez que o ácido acetilsalicílico pode aumentar o risco de insuficiência renal e de falha renal aguda;
- Em doentes que têm deficiência grave em glucose-6-fosfato dehidrogenase (G6PD), o ácido acetilsalicílico pode induzir hemólise ou anemia hemolítica. Fatores que podem aumentar o risco de hemólises são: doses elevadas de ácido acetilsalicílico, febre ou infeções agudas;
- Insuficiência hepática;
- Alguns AINEs, como o ibuprofeno e naproxeno, podem atenuar o efeito do ácido acetilsalicílico na inibição da agregação plaquetária. Os doentes devem ser aconselhados a falar com o seu médico se estiverem num regime terapêutico com ácido acetilsalicílico e planeiam tomar AINESs (ver secção 4.5);
- O ácido acetilsalicílico pode precipitar broncospasmos e induzir ataques de asma ou outras reações de hipersensibilidade. Os fatores de risco são: a asma pré-existente, febre dos fenos, pólipos nasais, ou doença respiratória crónica. Isto também é aplicável em doentes com reações alérgicas (ex. reações cutâneas, vermelhidão, urticária) a outras substâncias;
- Devido ao efeito inibidor da agregação plaquetária, que persiste durante alguns dias após a administração, o ácido acetilsalicílico pode levar a um aumento tendencial de hemorragias durante e depois de uma cirurgia (incluindo cirurgias menores ex. extração dentária);
- Em doses baixas, o ácido acetilsalicílico reduz a excreção de ácido úrico. Este efeito pode desencadear uma crise de gota em doentes predispostos;
- Produtos contendo ácido acetilsalicílico não devem ser utilizados em crianças e adolescentes nas 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. Vômitos persistentes podem ocorrer neste tipo de doenças, o que pode ser um sinal de síndrome de Reye.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente " isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interação contraindicada:

Metotrexato em doses iguais ou superiores a 15 mg/semana:

Aumento da toxicidade hematológica do metotrexato (diminuição da depuração renal do metotrexato pelos medicamentos anti-inflamatórios em geral e diminuição da ligação às proteínas plasmáticas pelos salicilatos) (ver secção 4.8).

Combinações que requerem precauções na utilização:

Metotrexato em doses inferiores a 15 mg/semana:

Aumento da toxicidade hematológica do metotrexato (diminuição da depuração renal do metotrexato pelos anti-inflamatórios em geral e diminuição da ligação às proteínas plasmáticas pelos salicilatos).

AINEs:

A administração simultânea (no mesmo dia) de alguns AINEs, como o ibuprofeno ou o naproxeno, pode atenuar a inibição plaquetária irreversível, induzida pelo ácido acetilsalicílico. A relevância clínica desta interação não é conhecida. O tratamento com alguns AINEs, como o ibuprofeno ou naproxeno, em doentes com um risco cardiovascular elevado pode limitar a proteção cardiovascular do ácido acetilsalicílico (ver secção 4.4).

Anticoagulantes, trombolíticos/outras inibidores da agregação plaquetária/hemostasia:
Aumento do risco de hemorragia.

Outros anti-inflamatórios não-esteroides com salicilatos:
Aumento do risco de úlceras e hemorragias gastrointestinais devido ao efeito sinérgico.

Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS):
Aumento do risco de hemorragia gastrointestinal devido ao efeito sinérgico.

Digoxina:
Aumento da concentração plasmática de digoxina devido à diminuição da excreção renal.

Antidiabéticos, ex: insulina, sulfonilureias
Aumento do efeito hipoglicémico causado por doses elevadas de ácido acetilsalicílico e diminuição da ligação da sulfonilureias às proteínas plasmáticas.

Diuréticos em combinação com o ácido acetilsalicílico em doses elevadas:
Diminuição da filtração glomerular através da diminuição da síntese das prostaglandinas renais.

Glucocorticoides sistémicos, exceto a hidrocortisona utilizada como terapêutica de substituição na doença de Addison:
Diminuição do nível de salicilatos no sangue durante o tratamento com corticosteroides e risco de sobredosagem de salicilatos após este tratamento terminar pelo aumento da eliminação de salicilatos pelos corticosteroides. O uso concomitante pode aumentar a incidência de hemorragias gastrointestinais e ulceração.

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) em combinação com o ácido acetilsalicílico em doses elevadas:
Diminuição da filtração glomerular pela inibição das prostaglandinas vasodilatadoras. Além disso, diminuição do efeito antihipertensor.

Ácido valpróico:

Aumento da toxicidade do ácido valpróico devido à diminuição da ligação às proteínas plasmáticas;

Álcool:

Aumento das lesões da mucosa gastrointestinal e prolongamento do tempo de hemorragia devido aos efeitos aditivos do ácido acetilsalicílico e do álcool.

Uricosúricos, tais como a benzobromarona, probenecida:

Diminuição do efeito uricosúrico.

Metamizol:

Metamizol pode reduzir o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária, quando tomado concomitantemente. Por esta razão, esta associação deve ser utilizada com precaução em doentes que tomam doses baixas de aspirina para a proteção cardíaca.

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 de abortos de repetição de etiologia supostamente imunológica e de hidrâmnios), que requerem monitorização especializada, é aparentemente segura.

Administração de doses entre 100 mg/dia 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 da síntese 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 gastroschisis 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 dose e duração do tratamento.

O uso de salicilatos nos primeiros 3 meses de gravidez foi associado em vários estudos epidemiológicos a um risco elevado de malformações (fenda palatina, malformações cardíacas). Após posologia terapêutica normal o risco parece ser reduzido, uma vez que um estudo prospetivo envolvendo cerca de 32.000 pares mãe-filho não evidenciou qualquer associação com um aumento da taxa de malformações.

Nos animais, demonstrou-se que a administração de inibidores da síntese de prostaglandinas tem como consequência o aumento de abortamentos peri e post-implantatários e da mortalidade embrio-fetal. Adicionalmente, registou-se maior incidência de várias malformações, incluindo malformações cardiovasculares em animais expostos a inibidores da síntese das prostaglandinas durante o período organogenético.

A partir da 20ª semana de gravidez, a utilização da Aspirina GR 100 mg pode causar oligoidrâmnio resultando numa disfunção renal fetal. Isto pode ocorrer logo após o início do tratamento e é geralmente reversível após descontinuação. Além disso, foram notificadas constrições do canal ductus arteriosus após tratamento no segundo trimestre, tendo sido na

sua maioria reversível após interrupção do tratamento. Por este motivo, durante o 1º e 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. A partir da 20ª semana de gestação, a monitorização pré-natal para oligoidrâmnio e constrição do canal ductus arteriosus deve ser considerada após exposição à Aspirina GR 100 mg durante vários dias. A Aspirina GR 100 mg deve ser descontinuada se for detetado oligoidrâmnio ou constrição do canal ductus arteriosus.

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

- toxicidade cardiopulmonar (constrição/fecho prematuro do ductus arteriosus (canal de Botal) e hipertensão pulmonar).
- disfunção renal, que pode progredir para insuficiência renal com oligoidrâmnio (ver acima).

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.

A administração de ácido acetilsalicílico em posologias elevadas (> 300 mg/dia) pouco antes do nascimento pode provocar hemorragias intracranianas, particularmente em prematuros.

Os salicilatos apenas deverão ser administrados durante a gravidez após uma avaliação rigorosa do benefício/risco.

Assim, a administração de doses iguais ou superiores a 100 mg/dia de ácido acetilsalicílico está contraindicada durante o terceiro trimestre de gravidez (ver secções 4.3 e 5.3).

Amamentação

Os salicilatos e os seus metabolitos são excretados para o leite materno em pequenas quantidades. Não tendo sido observados até agora efeitos adversos, decorrentes do uso ocasional, nas crianças, considera-se desnecessária a interrupção do aleitamento. No entanto, no caso de consumo regular ou em doses elevadas, a amamentação deve ser interrompida.

Fertilidade

Com base nos dados publicados limitados disponíveis, os estudos em humanos não demonstraram um efeito consistente do ácido acetilsalicílico na diminuição da fertilidade e não existe uma evidência conclusiva de estudos em animais.

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

As reações adversas listadas são baseadas em notificações espontâneas pós-comercialização com todas as formulações de Aspirina, e em ensaios clínicos com Aspirina como substância de estudo.

O cálculo da frequência é baseado nos dados do braço da Aspirina apenas no estudo ARRIVE. As frequências das RAMs notificadas com a Aspirina são sumariadas na tabela abaixo. O agrupamento das frequências são definidas de acordo com a seguinte convenção:

frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
 pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),
 raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

As RAMs identificadas apenas durante a utilização pós-comercialização e para as quais a frequência não pode ser calculada estão listadas como "desconhecido".

Quadro 1: Reações adversas a medicamentos (RAMs) notificadas no ARRIVE* ou durante a utilização pós-comercialização em doentes tratados com Aspirina GR 100 mg

Classe de sistema de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático		Anemia por deficiência de ferro a)	Anemia hemorrágica	Hemólise b) Anemia hemolítica b)
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade, Hipersensibilidade ao medicamento, Edema alérgico e angioedema	Reação anafilática	Choque anafilático
Doenças do sistema nervoso	Tonturas	Hemorragia cerebral e intracraniana c)		
Afeções do ouvido e do labirinto	Zumbidos			
Cardiopatias				Dificuldade cardio-respiratória d)
Vasculopatias		Hematoma	Hemorragia, Hemorragia muscular	Hemorragia de procedimento
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Epistaxis, Rinite	Congestão nasal		Doença respiratória exacerbada pela Aspirina
Doenças gastrointestinais	Dispepsia, Dores abdominais e gastrointestinais, Inflamação gastrointestinal, Hemorragia do trato gastrointestinal c)	Hemorragia gengival, Úlcera e erosão gastrointestinal	Perfuração da úlcera gastrointestinal	Doença intestinal do diafragma
Afeções hepatobiliares		Compromisso hepático	Aumento das transaminases	
Afeções dos	Exantema	Urticária		

tecidos cutâneos e subcutâneos	cutâneo, Prurido			
Doenças renais e urinárias	Hemorragia do trato urogenital		Compromisso renal e) Insuficiência renal aguda e)	
Perturbações gerais e alterações nos locais de administração	Ver secção sobredosagem			

* ARRIVE é um ensaio clínico da responsabilidade do promotor Bayer com 6270 indivíduos no braço da Aspirina 100 mg e 6276 indivíduos no braço placebo. A duração média da exposição à Aspirina foi de 5,0 anos com um intervalo dos 0 aos 7 anos.

- a) No contexto de hemorragia
- b) No contexto de formas graves da deficiência da glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)
- c) Casos LT/fatais foram notificados no AAS e placebo com a mesma frequência , <0,1%
- d) No contexto de reações alérgicas graves
- e) Em doentes com pré-existência de compromisso da função renal ou circulação cardiovascular diminuída

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.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos: 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)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A toxicidade por salicilatos (> 100 mg / kg / dia por mais de 2 dias podem ser tóxicas) pode ser resultado de intoxicação crónica, terapeuticamente adquirida e de intoxicações agudas (sobredosagem), com potencial risco para a vida do doente, variando desde ingestões acidentais em crianças a intoxicações casuais.

A intoxicação crónica por salicilatos pode ser insidiosa uma vez que os sinais e sintomas não são específicos. A intoxicação crónica leve por salicilatos, ou salicismo, ocorre geralmente apenas após o uso repetido de doses elevadas. Os sintomas incluem tonturas, vertigem, zumbidos, surdez, sudorese, náuseas e vómitos, cefaleias e confusão, podendo ser controlados com a redução da dose. Os zumbidos podem ocorrer com concentrações plasmáticas entre 150 a 300 microgramas / ml. Reações adversas mais graves ocorrem com concentrações acima de 300 microgramas / ml.

A principal manifestação da intoxicação aguda é alteração 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 diminuição do esvaziamento gástrico, formação de concreções no estômago ou como resultado da ingestão de preparações gastrorresistentes. 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. Entre as principais medidas deve-se acelerar a excreção do fármaco, bem como restaurar o metabolismo ácido – base e eletrolítico.

Devido à complexidade dos efeitos patofisiológicos da intoxicação com ácido acetilsalicílico, por envenenamento, sinais e sintomas/resultados da investigação podem incluir:

Sinais e Sintomas	Resultados da investigação	Medidas Terapêuticas
Intoxicação leve a moderada		Lavagem gástrica, administração repetida de carvão ativado, diurese alcalina forçada
Taquipneia, Hiperventilação, alcalose respiratória	Alcalemia, alcalúria	Gestão de fluidos e eletrólitos
Sudorese		
Náuseas, vômitos		
Intoxicação moderada a severa		Lavagem gástrica, administração repetida de carvão ativado, diurese alcalina forçada, hemodiálise em casos graves
Alcalose respiratória com acidose metabólica compensatória	Acidemia e acidúria	Gestão de fluidos e eletrólitos
Hiperpirexia		Gestão de fluidos e eletrólitos
Respiratório: hiperventilação, edema pulmonar não cardiogênico a paragem respiratória, asfixia		

Cardiovascular: disritmias cardíacas, hipotensão a paragem cardiovascular

ex: pressão sanguínea, alteração no ECG

Perda de fluidos e eletrólitos: desidratação, oligúria a falha renal

ex: hipocalemia, hipernatrémia, hiponatrémia, alteração da função renal

Gestão de fluidos e eletrólitos

Metabolismo da glucose comprometido, cetoses

Hyperglicémia, hipoglicémia (especialmente em crianças) Aumento dos níveis cetónicos

Zumbido, surdez

Gastrointestinal:
hemorragia gastrointestinal

Hematológicos: alteração da inibição plaquetária a coagulopatia

ex: prolongamento PT, hipoprotrombinemia

Neurológicos: ecefalopatia tóxica e depressão do SNC com manifestações que varia desde da letargia, confusão ao coma e convulsões

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupos farmacoterapêuticos:

2.10 – Sistema nervoso central. Analgésicos e antipiréticos

4.3.1.4 - Sangue. Anticoagulantes e antitrombóticos. Anticoagulantes. Antiagregantes plaquetários

Código ATC: B01A C06

O ácido acetilsalicílico inibe a agregação plaquetária bloqueando a síntese do tromboxano A2 nas plaquetas. O seu mecanismo de ação baseia-se na inibição irreversível da ciclo-oxigenase (COX-1). Este efeito inibidor é especialmente acentuado nas plaquetas, uma vez que estas não são capazes de sintetizar de novo esta enzima. Acredita-se que o ácido acetilsalicílico tenha também outros efeitos inibidores sobre as plaquetas. Por essa razão é usado para várias indicações relativas ao sistema vascular.

O ácido acetilsalicílico pertence ao grupo dos medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides, com propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias. Doses orais mais elevadas

são usadas para o alívio da dor e nas afeções 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 crónicos, tais como artrite reumatoide, osteoartrite e espondilite anquilosante.

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

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 no seu principal metabolito, o ácido salicílico.

Dado que os componentes de Aspirina GR 100 mg têm um revestimento entérico resistente aos ácidos, a substância ativa não é libertada no estômago mas no meio alcalino do intestino. Portanto, a concentração máxima do ácido acetilsalicílico é alcançada 2 a 7 horas após administração dos comprimidos gastroresistentes, ou seja, tardia em relação aos comprimidos de libertação imediata.

A ingestão simultânea de alimentos leva a uma absorção demorada mas completa do ácido acetilsalicílico, permitindo concluir que a sua taxa de absorção, mas não a extensão da absorção, é alterada pelos alimentos. Devido à relação mecânica entre a exposição plasmática total do ácido acetilsalicílico e o seu efeito inibitório sobre a agregação plaquetária, uma absorção mais demorada de Aspirina GR 100 mg não é considerada relevante para a terapêutica crónica com Aspirina GR 100 mg, que realiza uma adequada inibição da agregação plaquetária. No entanto, para assegurar a benéfica gastro-resistência da formulação, a Aspirina GR 100 mg deve ser tomada de preferência (30 minutos ou mais) antes das refeições, com bastante líquido (ver secção "Dosagem e modo de administração").

Distribuição

Tanto o ácido acetilsalicílico como o ácido salicílico ligam-se extensamente às proteínas plasmáticas e são rapidamente distribuídos por todas as partes do organismo. O ácido salicílico passa para o leite materno e atravessa a placenta (ver secção "4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento").

Biotransformação

O ácido acetilsalicílico é convertido no seu principal metabolito ácido salicílico. O grupo acetilo do ácido acetilsalicílico começa a separar-se hidroliticamente durante a passagem através da mucosa intestinal, no entanto este processo ocorre principalmente no fígado. O principal metabolito, ácido salicílico, é eliminado principalmente por metabolismo hepático; os outros metabolitos são o ácido salicílico, o glicuronídeo salicílico, o glicuronídeo salicílico, o ácido genticólico e o ácido genticólico.

Eliminação

A cinética de eliminação do ácido salicílico é dependente da dose, uma vez que o metabolismo encontra-se limitado pela capacidade das enzimas hepáticas. A semivida de eliminação varia entre 2 a 3 horas após administração de doses baixas, até cerca de 15 horas após administração de doses altas. O ácido salicílico e seus metabolitos são excretados principalmente por via renal. Os dados farmacocinéticos disponíveis para o ácido acetilsalicílico não indicam um desvio clinicamente significativo da proporcionalidade da dose no intervalo de dose entre os 100 mg e 500 mg.

5.3 Dados de Segurança pré-clínica

Em estudos em animais, os salicilatos provocaram danos renais em altas doses, mas não provocaram outras lesões orgânicas.

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

Verificou-se que os salicilatos exercem efeitos teratogénicos em algumas espécies animais. Existem referências a alterações a nível da implantação dos embriões, a efeitos embriotóxicos e fetotóxicos. Observaram-se ainda alterações da capacidade de aprendizagem nas crias após exposição pré-natal.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

Celulose em pó Amido de milho

Revestimento:

Copolímero do ácido metacrílico (Eudragit L 30 D)

Laurilsulfato de sódio

Polissorbato 80

Talco

Citrato de trietilo

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25° C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem de 30 comprimidos gastrorresistentes.

Encontram-se registados os seguintes materiais de embalagem alternativos:

- Blisters de cloreto de polivinil (PVC) transparentes ou branco opaco.
- Blisters de polipropileno transparente ou branco opaco.
- Blisters de PVC/alumínio.
- Blisters de PP/alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os comprimidos gastrorresistentes deverão ser tomados, de preferência, pelo menos 30 minutos antes das refeições com bastante quantidade de água.

Quando o medicamento é utilizado no enfarte do miocárdio agudo o primeiro comprimido gastrorresistente deverá ser mastigado de modo a obter uma absorção rápida.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer Portugal, Lda.
Avenida Vitor Figueiredo nº4 - 4º piso
2790-255 Carnaxide
Portugal

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

N.º de Registo: 3045580 – 30 comprimidos gastrorresistentes, 100 mg, blister de PVC ou PP (transparente ou branco opaco) ou blister de PVC/Alumínio

N.º de Registo: 5481379 –30 comprimidos gastrorresistentes, 100 mg, blister de PP/Alu branco opaco

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

Data da primeira autorização: 26 novembro 1999

Data da última renovação: 27 janeiro 2004

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

25 novembro 2023