



CAFIASPIRINA®

ácido acetilsalicílico 650 mg
cafeína 65 mg

FORMA FARMACÉUTICA, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÕES

CAFIASPIRINA® é apresentada na forma de comprimidos com 650 mg de ácido acetilsalicílico e 65 mg de cafeína. Blísteres com 4 comprimidos.

USO ADULTO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém 650 mg de ácido acetilsalicílico e 65 mg de cafeína.

Excipientes: amido e celulose.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Como este medicamento funciona?

O ácido acetilsalicílico é um fármaco com propriedade analgésica (alívio da dor), anti-inflamatória (alívio da inflamação) e antipirética (alívio da febre). Seu mecanismo de ação envolve a inibição da síntese de prostaglandinas, substâncias envolvidas no processo da dor e inflamação. A cafeína quando utilizada com finalidade terapêutica por curto período de tempo alivia a fadiga, melhorando a capacidade psicológica para o trabalho.

Por que este medicamento foi indicado?

Este medicamento é indicado para dores moderadas e dor de cabeça forte (enxaqueca).

Quando não devo usar este medicamento?

CONTRAINDICAÇÃO

Conheça **alergia** (hipersensibilidade) ao ácido acetilsalicílico, a outros salicilatos e a qualquer componente do produto. Em pacientes com histórico de asma desencadeada por salicilatos ou substâncias com ação semelhante, especialmente os anti-inflamatórios não esteróides. Na presença de doenças que provoquem sangramentos (diátese hemorrágica), úlcera do estômago ou intestino, doença grave dos rins, fígado ou coração (insuficiência renal grave, insuficiência hepática grave, insuficiência cardíaca grave, doença cardiovascular grave), pacientes com pressão alta não controlada (hipertensão grave não controlada). Nos casos de tratamento com metotrexato em doses iguais ou superiores a 15 mg por semana (veja o item Interações Medicamentosas) e nos três últimos meses de gravidez.

ADVERTÊNCIAS

Cafiaspirina® deve ser usada com cuidado especial nas seguintes situações:

- hipersensibilidade (alergia) a outros analgésicos, anti-inflamatórios e antirreumáticos ou na presença de outras alergias;
- pacientes com antecedente de úlceras gastrintestinais incluindo doença ulcerosa crônica ou recorrente e histórico de sangramentos gastrintestinais;
- tratamento concomitante com medicamentos anticoagulantes (veja o item Interações Medicamentosas);
- pacientes com comprometimento da função renal ou da circulação cardiovascular (ex.: doença reno-vascular, insuficiência cardíaca congestiva, depleção de volume, cirurgias de grande porte, sepsis ou eventos hemorrágicos graves), uma vez que o ácido acetilsalicílico pode aumentar o risco de comprometimento renal e insuficiência renal aguda;
- comprometimento do funcionamento do fígado;
- hipertireoidismo (distúrbio de funcionamento da glândula tireóide).

GRAVIDEZ

A inibição da síntese das prostaglandinas pode afetar adversamente a gravidez e/ou o desenvolvimento embrionário/fetal. Dados de estudos epidemiológicos levantam a questão de um 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 confirmam qualquer associação entre a ingestão do ácido acetilsalicílico e um aumento do risco de aborto. Para o ácido acetilsalicílico, os dados epidemiológicos disponíveis sobre malformações não são consistentes, mas não se pode excluir um risco aumentado de gastrosquise. Um estudo prospectivo com aproximadamente 14.800 gestantes expostas precocemente durante a gestação (1º ao 4º mês) não demonstrou qualquer associação com uma elevada taxa de malformação. Estudos em animais têm demonstrado toxicidade reprodutiva (ver item Dados de Segurança

Pré-Clinica).

Durante o primeiro e segundo trimestre da gravidez, medicamentos a base de ácido acetilsalicílico não devem ser administrados exceto se realmente necessários. Durante o primeiro e segundo trimestre da gravidez ou em mulheres que estejam tentando engravidar, as doses e o tempo de tratamento com medicamentos a base de ácido acetilsalicílico devem ser os menores possíveis. Durante o terceiro trimestre de gravidez, todos os inibidores da síntese de prostaglandinas podem expor:

o feto a:

- toxicidade cardiopulmonar** (com fechamento prematuro do ducto arterioso e hipertensão pulmonar);
- disfunção renal**, que pode progredir para insuficiência renal com oligohidrânnio
- a mãe e a criança no final da gravidez a:
- possível aumento do tempo de sangramento, um efeito anti-agregante plaquetário que pode ocorrer até mesmo após doses muito baixas;
- inibição das contrações uterinas provocando trabalho de parto prolongado.

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

Estudos com cafeína não identificaram associação entre as malformações congênicas e o consumo materno de cafeína durante a gravidez.

AMAMENTAÇÃO

A cafeína e seus metabólitos passam para o leite materno.

Durante a amamentação, a saúde e o comportamento do bebê podem ser afetados pela cafeína absorvida do leite materno.

Os salicilatos e seus metabólitos passam para o leite materno em pequenas quantidades.

Como não foram observados até o momento efeitos adversos no bebê após uso eventual de ácido acetilsalicílico pela mãe, a interrupção da amamentação em geral é desnecessária. Entretanto, a amamentação deve ser interrompida durante o uso regular (contínuo) ou de altas doses deste medicamento.

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

Este medicamento é contraindicado durante o terceiro trimestre de gestação.

CRIANÇAS

Produtos que contenham 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 determinadas doenças virais, especialmente as causadas por varicela e vírus influenza A e B, há o risco da Síndrome de Reye, uma doença muito rara, mas com risco de morte, e que requer intervenção médica imediata. Embora a relação causal não tenha sido comprovada, o risco pode aumentar quando o ácido acetilsalicílico é utilizado. Vômitos persistentes na vigência destas doenças pode ser um sinal da Síndrome de Reye.

CRIANÇAS OU ADOLESCENTES NÃO DEVEM USAR ESTE MEDICAMENTO PARA CATAPORA OU SINTOMAS GRIPAIS ANTES QUE UM MÉDICO SEJA CONSULTADO SOBRE A SÍNDROME DE REYE, UMA DOENÇA RARA, MAS GRAVE, ASSOCIADA A ESTE MEDICAMENTO.

PRECAUÇÕES

O ácido acetilsalicílico pode desencadear broncoespasmo e crises de asma ou outras reações de hipersensibilidade. Os fatores de risco são: asma, rinite alérgica, pólipos nasais e doença respiratória crônica. O mesmo se aplica a pacientes que apresentem alergias (como reações de pele, coceira e urticária) a outras substâncias.

Devido ao efeito inibitório da agregação plaquetária, o qual persiste por alguns dias após a administração, o ácido acetilsalicílico pode levar a um aumento da tendência a sangramentos durante e após intervenções cirúrgicas (inclusive cirurgias de pequeno porte, como extrações dentárias).

Em doses baixas, o ácido acetilsalicílico reduz a excreção do ácido úrico, podendo desencadear crises de gota em pacientes predispostos.

Em pacientes que sofrem de deficiência grave de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), o ácido acetilsalicílico pode induzir hemólise ou anemia hemolítica. O uso de dose elevada, febre ou infecções agudas são exemplos de fatores que podem aumentar o risco de hemólise.

Condução de veículos e uso de máquinas

Cafiaspirina® não afeta a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A seguir estão listadas substâncias cujo efeito pode ser alterado se tomadas com Cafiaspirina® ou que podem influenciar o seu efeito.

Cafiaspirina® aumenta:

- o risco de sangramento pelo uso de medicamentos anticoagulantes, agentes antiagregantes plaquetários ou álcool;
- a toxicidade do metotrexato (quando utilizado em doses <15 mg/semana) e do ácido valproico
- o risco de lesão gastrintestinal pelo uso de AINES ou álcool
- o risco de sangramento gastrintestinal pelo uso de inibidores seletivos de recaptação da serotonina ou AINES
- os níveis sanguíneos de digoxina
- o efeito de determinados medicamentos para diminuir a taxa de açúcar no sangue (ex. insulina, sulfoniluréia)
- o risco de superdose por salicilatos quando interrompido o tratamento com glicocorticóides

Cafispirina® diminui a ação de:

- certos medicamentos que aumentam a excreção de urina
- alguns medicamentos para baixar a pressão arterial
- medicamentos para o tratamento da gota, que aumentam a excreção de ácido úrico

Portanto, Cafiaspirina® não deverá ser usada ao mesmo tempo com uma das substâncias citadas acima sem orientação médica.

A cafeína pode neutralizar (antagonizar) o efeito sedativo de determinados medicamentos, como barbitúricos e anti-histamínicos, etc. e pode acentuar o efeito taquicardíaco (aumento da frequência cardíaca) de determinados medicamentos como simpatomiméticos, tiroxina, etc.

No caso de substâncias com amplo espectro de ação, como os benzodiazepínicos, as interações podem variar individualmente e ser imprevisíveis.

Medicamentos que são metabolizados por certas enzimas do fígado (Citocromo P4501A2) podem interagir com a cafeína.

A cafeína reduz a excreção da teofilina e aumenta o potencial de dependência de substâncias como a eletrina.

Anticoncepcionais orais, cimetidina e dissulfiram tornam lenta a degradação da cafeína no fígado enquanto os barbitúricos e o fumo aceleram sua degradação.

O uso simultâneo de inibidores da girase do tipo do ácido quinolonicarboxílico (determinados antibióticos) pode retardar a eliminação da cafeína e seu metabólito paraxantina.

INFORME AO MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

INFORME AO MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

Como devo usar este medicamento?

Aspecto físico/ características organolépticas – comprimido oblongo branco

Tomar preferencialmente após as refeições com bastante líquido.

Adultos: 1 a 2 comprimidos a cada 6 a 8 horas, não excedendo 5 comprimidos por dia. Siga corretamente o modo de usar. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica ou de seu cirurgião-dentista.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Quais os males este medicamento pode causar?

Distúrbios do trato gastrintestinal superior e inferior como sinais e sintomas de dispepsia, dor gastrintestinal e abdominal, raramente inflamação gastrintestinal, úlcera gastrintestinal, levando potencialmente, mas muito raramente, a úlcera gastrintestinal com hemorragia e perfuração, com respectivos sinais e sintomas clínicos e laboratoriais.

Devido a seu efeito inibitório sobre a agregação plaquetária, o ácido acetilsalicílico pode estar associado com o aumento do risco de sangramento. Foram observados sangramentos tais como hemorragia intra e pós-operatória, hematomas, epistaxe, sangramento urogenital e sangramento gengival.

Foram raros a muito raros os relatos de sangramentos graves, como hemorragia do trato gastrintestinal e hemorragia cerebral (especialmente em pacientes com hipertensão não controlada e/ ou em uso concomitante de agentes anti-hemostáticos), que em casos isolados podem ter potencial risco de morte.

A hemorragia pode provocar anemia pós-hemorrágica/ anemia por deficiência de ferro (por exemplo, sangramento oculto), crônica ou aguda, com respectivos sinais e sintomas clínicos e laboratoriais, tais como astenia, palidez e hipoperfusão.

Reações de hipersensibilidade com suas respectivas manifestações clínicas e laboratoriais incluem asma, reações leves a moderadas que potencialmente afetam a pele, o trato respiratório, o trato gastrintestinal e o sistema cardiovascular, com sintomas tais como rash cutâneo, urticária, edema, prurido, rinite, congestão nasal, alterações cardiorespiratórias e, muito raramente, reações graves, incluindo choque anafilático.

Distúção hepática transitória com o aumento das transaminases hepáticas tem sido relatada muito raramente.

Há relatos de zumbidos e tonturas, que podem ser indicativos de sobredose.

Há relatos de hemólise e anemia hemolítica em pacientes que sofrem de deficiência grave de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD).

Há relatos de comprometimento renal e insuficiência renal aguda.

A cafeína em altas doses pode produzir efeitos cardíacos como palpitações, rubor, arritmias, hipertensão (aumento da pressão arterial) e taquicardia (aumento da frequência cardíaca), podendo ainda levar a efeitos no sistema nervoso central, como dor de cabeça, insônia e inquietude.

O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?

A toxicidade por salicilatos (doses acima de 100 mg/ kg/ dia por mais de 2 dias consecutivos podem ser tóxicas) pode resultar de intoxicação crônica, terapeuticamente adquirida e de intoxicação aguda (sobredose) com potencial risco de morte, que pode ser causada por ingestão acidental em crianças ou intoxicação acidental.

A intoxicação crônica por salicilatos pode ser insidiosa, uma vez que os sinais e sintomas não são específicos. A intoxicação crônica leve por salicilatos, ou salicilismo, normalmente ocorre somente após o uso repetido de altas doses. Os sintomas incluem tontura, vertigem, tinitos, surdez, sudorese, náuseas e vômitos, dor de cabeça e confusão, podendo ser controlados pela redução da dose. Tinitos podem ocorrer com concentrações plasmáticas entre 150 e 300 mcg/ ml. Reações adversas mais graves ocorrem com concentrações acima de 300 mcg/ ml.

A principal manifestação da intoxicação aguda é uma alteração grave do equilíbrio ácido - base, o qual pode variar com a idade e gravidade da intoxicação. A apresentação mais comum nas crianças é a acidose metabólica. 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 com revestimento entérico. O tratamento da intoxicação por ácido acetilsalicílico é determinado por sua extensão, estágio e sintomas clínicos e de acordo com as técnicas de tratamento padrão. Dentre as principais medidas deve-se acelerar a excreção do fármaco, bem como restaurar o metabolismo ácido – base e eletrolítico. Devido aos efeitos fisiopatológicos complexos da intoxicação por salicilatos, sinais e sintomas/ achados investigativos podem incluir:

Sinais e sintomas	Achados investigativos	Medidas terapêuticas
Intoxicação leve a moderada		Lavagem gástrica, administração repetida de carvão ativado e diurese alcalina forçada.
Taquipnéia, hiperventilação e alcalose respiratória.	Alcalemia, alcalúria	Manuseio de fluidos e eletrólitos
Diforese		
Náusea e vômito		
Intoxicação moderada a grave		Lavagem gástrica, administrações repetidas de carvão ativado, diurese alcalina forçada e hemodiálise nos casos graves
Alcalose respiratória com acidose metabólica compensatória	Acidemia, acidúria	Manuseio de fluidos e eletrólitos
Hiperpirexia		Manuseio de fluidos e eletrólitos
Respiratórios: desde hiperventilação, edema pulmonar não cardiogênico até parada respiratória e asfixia		
Cardiovasculares: desde arritmias e hipotensão à parada cardíaca	por exemplo: pressão arterial, alteração do ECG	
Perda de fluidos e eletrólitos: desidratação, desde oligúria até insuficiência renal	por exemplo: hipocalemia, hipernatremia, hiponatremia e alteração da função renal	Manuseio de fluidos e eletrólitos

Alteração do metabolismo da glicose e cetose	Hipergliccemia, hipogliccemia (especialmente em crianças) Aumento dos níveis de cetona
Tinitos e surdez	
Gastrintestinais: sangramento gastrintestinal	
Hematológicos: desde inibição da agregação plaquetária até a coagulopatias	por exemplo: prolongamento do tempo de protrombina, hipoprotrombinemia
Neurológicos: encefalopatia tóxica e depressão do Sistema Nervoso Central com manifestações variando desde letargia e confusão até coma e convulsões	

No caso de overdose por cafeína, o tratamento sintomático das reações adversas (ex.: cardíacos) é recomendado.

Onde e como devo guardar este medicamento?

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O ácido acetilsalicílico pertence ao grupo dos fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, com propriedade analgésica, antipirética e anti-inflamatória. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição irreversível da enzima ciclooxigenase envolvida na produção de prostaglandinas.

O ácido acetilsalicílico, em doses orais de 0,3 a 1,0g, é usado para alívio de dores e estados febris leves, como gripes ou resfriados, para controle da temperatura e alívio de dores articulares e musculares. Também é usado nos distúrbios inflamatórios agudos e crônicos, tais como artrite reumatóide, osteoartrite e espondilite anquilosante. O ácido acetilsalicílico também inibe a agregação plaquetária, bloqueando a síntese do tromboxano A₂ nas plaquetas. A cafeína é um derivado da xantina que, em doses terapêuticas, age principalmente como um antagonista dos receptores de adenosina. Desta forma, a ação inibitória da adenosina no SNC é reduzida. A curto prazo alivia os sintomas da fadiga e melhora a capacidade psicológica para o trabalho. Efeitos diretos da cafeína ocorrem por aumento do tônus e da resistência dos vasos sanguíneos cerebrais que, em determinados tipos de cefaléia, podem ajudar no alívio da dor.

Não há evidência de que a cafeína possa aumentar uma possível dependência de analgésicos.

Propriedades Farmacocinéticas

Após administração oral, o ácido acetilsalicílico é absorvido de forma rápida e completa no trato gastrintestinal. É convertido em seu principal metabólito ativo, o ácido salicílico, durante e após a absorção. Níveis plasmáticos máximos são alcançados após 10 – 20 minutos para o ácido acetilsalicílico e após 0,3 – 2 horas para o ácido salicílico, respectivamente. Tanto o ácido acetilsalicílico, quanto o ácido salicílico ligam-se amplamente as proteínas plasmáticas e são rapidamente distribuídos por todo o organismo. O ácido salicílico atravessa a barreira placentária e é excretado no leite. O ácido salicílico é eliminado predominantemente através do metabolismo hepático. Seus metabólitos são o ácido salicílico, o glicuronídeo salicilfenólico, o glicuronídeo salicilacético, ácido gentísico e ácido gentísúrico. A cinética de eliminação do ácido salicílico é dose-dependente, pois o metabolismo é limitado pela capacidade das enzimas hepáticas. A meia-vida de eliminação varia de 2 a 3 horas para baixas doses a até 15 horas para doses altas. O ácido salicílico e seus metabólitos são excretados, principalmente, por via renal.

A meia-vida de absorção da cafeína varia entre 2 a 13 minutos e, após administração oral, a cafeína é quase completamente absorvida. Após a administração da dose de 5 mg/ kg de peso corpóreo, valores de C_{max} são alcançados em 30 – 40 minutos e resultam em 9 – 10 µg/ml. A biodisponibilidade da cafeína administrada por via oral é quase completa. A ligação às proteínas plasmáticas varia entre 30% e 40% e o volume de distribuição é de 0,52 a 1,06 l/kg. A cafeína é distribuída em todos os compartimentos, atravessa rapidamente a barreira hemoencefálica, a barreira placentária e é excretada no leite. A meia-vida plasmática varia entre 4,1 a 5,7 horas, entretanto, apresenta variações intra e interindividuais podendo ocorrer valores de até 9 a 10 horas. A cafeína e seus metabólitos são eliminados principalmente por via renal. Até 86% da dose administrada é encontrada na urina de 48 horas, sendo 1,8% como

caféina inalterada. Os principais metabólitos são o ácido 1-metilurico (12-38%), 1-metilxantina (8-19%) e 5-acetilamino-6-amino-3-metil-uraci (15%). As fezes contem somente 2,5% da dose. O principal metabólito encontrado nas fezes é o 1,7-ácido dimetilurico, o qual corresponde a 44% da quantidade total.

Dados de segurança pré-clínica

O perfil de segurança pré-clínica do ácido acetilsalicílico está bem documentado.

Em estudos com animais, altas doses de salicilatos "provocaram" danos renais, mas nenhuma outra lesão orgânica. A mutagenicidade do ácido acetilsalicílico tem sido extensivamente estudada *in vitro* e *in vivo*, nenhuma evidência relevante de potencial mutagênico foi encontrada. O mesmo se aplica para os estudos de carcinogenicidade.

Os salicilatos apresentaram efeitos teratogênicos em estudos com animais de diferentes espécies. Tem sido descritos defeitos de implantação, efeitos embriotóxicos, fetotóxicos e prejuízo da capacidade de aprendizado dos filhotes após exposição pré-natal.

O perfil de segurança pré-clínica da caféina está bem documentado.

A DL50 oral aguda da caféina é maior que 200 mg/ kg em ratos, 230 mg/ kg em hamsters e porquinhos da índia, 246 mg/ kg em coelhos e 127 mg/ kg em camundongos. A sensibilidade a efeitos letais da caféina aumenta com a idade e maior toxicidade é observada em ratos machos do que em fêmeas.

O perfil teratogênico da caféina é bem conhecido. Exposição fetal durante a gravidez é bem descrita em humanos. Um estudo revelou vários efeitos teratogênicos, reabsorção de fetos e redução do peso fetal e placentário em ratas grávidas expostas à caféina . Porém, estudos subsequentes não identificaram uma associação entre malformações congêntas e consumo materno de caféina em humanos.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia analgésica do ácido acetilsalicílico é bem documentada, sendo utilizado amplamente há muitos anos para diversas condições dolorosas, inclusive em associações analgésicas, como em associação com a caféina. Trezentos e cinquenta pacientes participaram de um estudo duplo cego, randomizado que procurou avaliar a eficácia analgésica de 650mg de ácido acetilsalicílico, 65mg de caféina, a associação de 650mg de ácido acetilsalicílico + 65mg de caféina e placebo em pacientes submetidos a extração do terceiro molar. O uso de 1000mg de ácido acetilsalicílico também foi incluído na análise como controle positivo para prover informações adicionais. Através de um formulário de auto-avaliação os pacientes graduaram a dor e o alívio propiciado após o uso da medicação a cada uma hora, até completar 6 horas da avaliação pós uso. Com base nos relatórios foram avaliados os seguintes critérios: somatória das diferenças de intensidade da dor, diferença da intensidade do pico de dor, alívio total, pico de alívio e horas com 50% de alívio. Todos os tratamentos ativos, exceto o uso isolado de caféina foram significativamente superiores ao placebo. A comparação pareada indicou que a associação caféina + ácido acetilsalicílico foi estatisticamente superior ao uso de 650mg de ácido acetilsalicílico isoladamente para o critério horas de 50% de alívio entre os pacientes que apresentavam dor intensa inicial.

INDICAÇÕES

No tratamento de dores moderadas e enxaqueca.

CONTRAINDICAÇÕES

Conhecida hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico, a outros salicilatos ou a qualquer componente do produto, pacientes com histórico de asma desencadeada por salicilatos ou substâncias com ação semelhante, especialmente os anti-inflamatórios não esteróides; úlcera gastrintestinal aguda, na presença de diátese hemorrágica, insuficiência renal grave, insuficiência hepática grave, insuficiência cardíaca grave, doença cardiovascular grave, hipertensão grave não controlada. Em associação com metotrexato em doses iguais ou superiores a 15 mg por semana (veja o item Interações Medicamentosas) e nos três últimos meses de gravidez

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Tomar preferencialmente após as refeições com bastante líquido.

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

POSOLOGIA

Adultos: 1 a 2 comprimidos a cada 6 a 8 horas, não excedendo 5 comprimidos por dia.

ADVERTÊNCIAS

O ácido acetilsalicílico associado a caféina deve ser utilizado com cuidado especial nos seguintes casos: hipersensibilidade a analgésicos, anti-inflamatórios, antirreumáticos e na presença de outras alergias; pacientes com antecedentes de úlceras gastrintestinais, inclusive doença ulcerosa crônica ou recorrente, ou histórico de sangramento gastrintestinal; tratamento concomitante com anticoagulantes (veja o item Interações Medicamentosas), em pacientes com comprometimento da função renal ou cardiovascular (ex.: doença reno-vascular, insuficiência cardíaca congestiva, depleção de volume, cirurgias de grande porte, sepsis ou eventos hemorrágicos graves), uma vez que o ácido acetilsalicílico pode aumentar o risco de comprometimento renal e insuficiência renal aguda; pacientes com comprometimento da função hepática; e no hipertireoidismo. O ácido acetilsalicílico pode desencadear broncoespasmo, crises de asma ou outras reações

de hipersensibilidade; fatores de risco são asma brônquica, rinite, pólipos nasais ou doenças respiratórias crônicas; sendo também aplicável para pacientes com outras reações alérgicas (por exemplo, reações cutâneas, prurido e urticária).

O ácido acetilsalicílico pode levar a um aumento da tendência a sangramento durante ou após procedimentos cirúrgicos, inclusive pequenas cirurgias como, por exemplo, extrações dentárias devido a sua ação inibitória sobre a agregação plaquetária que persiste por vários dias após sua administração. Em baixas doses, o ácido acetilsalicílico reduz a excreção de ácido úrico, o que pode desencadear crises de gota em pacientes predispostos.

Medicamentos que contem ácido acetilsalicílico não devem ser utilizados em crianças ou adolescentes com infecções virais, febris ou não, sem antes consultar o médico. Em determinadas doenças virais, especialmente influenza A e B, e varicela há risco da Síndrome de Reye, uma doença bastante rara mas que pode ter risco de morte e necessita de intervenção médica imediata. O risco pode ser aumentado quando o ácido acetilsalicílico é administrado concomitantemente; entretanto não foi comprovada a relação causal. A ocorrência de vômitos persistentes com tais enfermidades pode ser sinal de Síndrome de Reye.

Crianças ou adolescentes não devem usar este medicamento para catapora ou sintomas gripais antes que um médico seja consultado sobre a síndrome de Reye, uma rara, mas grave doença associada a esse medicamento.

Em pacientes que sofrem de deficiência grave de glicose-6-fostato desidrogenase (G6PD), o ácido acetilsalicílico pode induzir hemólise ou anemia hemolítica. O uso de dose elevada, febre ou infecções agudas são exemplos de fatores que podem aumentar o risco de hemólise.

Gravidez

A inibição da síntese das prostaglandinas pode afetar adversamente a gravidez e/ou o desenvolvimento embrionário/fetal. Dados de estudos epidemiológicos levantam a questão de um 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 confirmam qualquer associação entre a ingestão do ácido acetilsalicílico e um aumento do risco de aborto. Para o ácido acetilsalicílico, os dados epidemiológicos disponíveis sobre malformações não são consistentes, mas não se pode excluir um risco aumentado de gastroquise. Um estudo prospectivo com aproximadamente 14.800 gestantes expostas precocemente durante a gestação (1° ao 4° mês) não demonstrou qualquer associação com uma elevada taxa de malformação.

Estudos em animais têm demonstrado toxicidade reprodutiva (ver item Dados de Segurança Pré-Clínica).

Durante o primeiro e segundo trimestre da gravidez, medicamentos a base de ácido acetilsalicílico não devem ser administrados exceto se realmente necessários. Durante o primeiro e segundo trimestre da gravidez ou em mulheres que estejam tentando engravidar, as doses e o tempo de tratamento com medicamentos a base de ácido acetilsalicílico devem ser os menores possíveis.

Durante o terceiro trimestre de gravidez, todos os inibidores da síntese de prostaglandinas podem exor:

- o feto a:
 - toxicidade cardiopulmonar (com fechamento prematuro do ducto arterioso e hipertensão pulmonar);
 - disfunção renal, que pode progredir para insuficiência renal com oligohidrâmmio.
- a mãe e a criança no final da gravidez a:
 - possível aumento do tempo de sangramento, um efeito anti-agregante plaquetário que pode ocorrer até mesmo após doses muito baixas;
 - inibição das contrações uterinas provocando trabalho de parto prolongado.

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

Estudos com caféina não identificaram associação entre malformações congêntas e o consumo materno de caféina durante a gravidez.

Lactação

A caféina e seus metabólitos são excretados no leite materno.

Durante a amamentação, a saúde e o comportamento do bebê podem ser afetados pela caféina absorvida do leite materno.

Os salicilatos e seus metabólitos são excretados no leite materno em pequenas quantidades.

Como não foram observados até o momento efeitos adversos no bebê após uso eventual de ácido acetilsalicílico pela mãe, a interrupção da amamentação em geral é desnecessária. Entretanto, a amamentação deve ser interrompida durante o uso regular (contínuo) ou de altas doses deste medicamento.

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

Este medicamento é contraindicado durante o terceiro trimestre de gestação.

Efeito na habilidade de dirigir ou operar máquinas

Nenhum efeito tem sido observado na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas quando Cafiaspirina® é utilizada.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Não há necessidade de recomendações especiais para o uso do produto em idosos desde que observadas as precauções, advertências e posologia mencionadas acima.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações contraindicadas

metotrexato em doses iguais ou maiores que 15 mg/semana

Aumento da toxicidade hematológica do metotrexato (diminuição da depuração renal do metotrexato por agentes antiinflamatórios em geral e deslocamento do metotrexato, ligado às proteínas plasmáticas, pelos salicilatos) (ver item CONTRAINDICAÇÕES).

Interações que requerem precaução 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 antiinflamatórios em geral e deslocamento do metotrexato, ligado às proteínas plasmáticas, pelos salicilatos).

- anticoagulantes, trombolíticos/ outros inibidores da agregação plaquetária/ homeostasia

Aumento do risco de sangramento.

- outros fármacos antiinflamatórios não-esteróides com salicilatos em altas doses

Aumento do risco de úlceras e sangramento gastrintestinal devido a efeito sinérgico.

- inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs)

Aumento do risco de sangramento gastrintestinal alto devido ao possível efeito sinérgico.

- digoxina

Aumento das concentrações plasmáticas de digoxina devido à diminuição na excreção renal.

- Medicamentos para diabetes, como por exemplo, insulina e sulfoniluréias

Aumento do efeito hipoglicêmico por altas doses do ácido acetilsalicílico via ação hipoglicêmica do ácido acetilsalicílico e deslocamento da sulfoniluréia ligada à proteína plasmática.

- diuréticos em associação com o ácido acetilsalicílico em altas doses

Diminuição da filtração glomerular por diminuição da síntese das prostaglandinas renais.

- glicocorticóides sistêmicos, exceto hidrocortisona usada como terapia de reposição na doença de Addison

Diminuição dos níveis de salicilato plasmático durante o tratamento com corticosteróides por aumento da eliminação de salicilatos pelos corticosteróides e risco de sobredose de salicilato após interrupção do tratamento.

- inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) em associação com o ácido acetilsalicílico em altas doses

Diminuição da filtração glomerular por inibição das prostaglandinas vasodilatadoras. Além disso, diminuição do efeito anti-hipertensivo.

- ácido valpróico

Aumento da toxicidade do ácido valpróico devido ao deslocamento dos sítios de ligação às proteínas.

- álcool

Aumento do dano à mucosa gastrintestinal e prolongamento do tempo de sangramento devido a efeitos aditivos do ácido acetilsalicílico e do álcool.

- uricosúricos como benzbromarona e probenecida

Diminuição do efeito uricosúrico (competição pela eliminação tubular renal do ácido úrico).

A caféina antagoniza o efeito sedativo de fármacos como barbitúricos, anti-histamínicos, etc; e age sinergicamente quanto ao efeito taicárdico dos simpatomiméticos, tiroxina, etc.

No caso de substâncias com amplo espectro de ação, como os benzodiazepínicos, as interações podem variar individualmente e serem imprevisíveis. O citocromo P450 1A 2 (CYP1A2) é conhecido como sendo a principal enzima envolvida no metabolismo da caféina. Portanto, a caféina pode interagir com fármacos que são substratos para a CYP1A2.

A caféina diminui a excreção da teofilina e aumenta o potencial de dependência de substâncias semelhantes a efedrina.

Contraceptivos orais, cimetidina e dissulfiram lentificam a degradação hepática da caféina enquanto os barbitúricos e o fumo aceleram.

O uso simultâneo de inibidores da girase do tipo do ácido quinolomocarboxílico pode retardar a eliminação da caféina e de seu metabólito paraxantina.

REAÇÕES ADVERSAS

Distúrbios do trato gastrintestinal superior e inferior como sinais e sintomas de dispepsia, dor

gastrintestinal e abdominal, muito raramente, inflamação gastrintestinal, úlcera gastrintestinal, levando potencialmente, mas muito raramente, a úlcera gastrintestinal com hemorragia e perfuração, com respectivos sinais e sintomas clínicos e laboratoriais.

Devido a seu efeito inibitório sobre a agregação plaquetária, o ácido acetilsalicílico pode estar associado com o aumento do risco de sangramento. Foram observados sangramentos tais como hemorragia intra e pós-operatória, hematomas, epístaxe, sangramento urogenital e sangramento gengival.

Foram raros a muito raros os relatos de sangramentos graves, como hemorragia do trato gastrintestinal e hemorragia cerebral (especialmente em pacientes com hipertensão não controlada e/ ou em uso concomitante de agentes anti-hemostáticos), que em casos isolados podem ter potencial risco de morte.

A hemorragia pode provocar anemia pós-hemorrágica/ anemia por deficiência de ferro (por exemplo, sangramento oculto) crônica ou aguda com respectivos sinais e sintomas clínicos e laboratoriais, tais como astenia, palidez e hipoperfusão.

Reações de hipersensibilidade com suas respectivas manifestações clínicas e laboratoriais incluem asma, reações leves a moderadas que potencialmente afetam a pele, o trato respiratório, o trato gastrintestinal e o sistema cardiovascular, com sintomas tais como rash cutâneo, urticária, edema, prurido, rinite, congestão nasal, alterações cardio-respiratórias e, muito raramente, reações graves, incluindo choque anafilático. Distúção hepática transitória com o aumento das transaminases hepáticas tem sido relatada muito raramente.

Há relatos de tinitos e tonturas, que podem ser indicativos de uma sobredose.

Há relatos de hemólise e anemia hemolítica em pacientes que sofrem de deficiência grave de glicose-6-fostato desidrogenase (G6PD).

Há relatos de comprometimento renal e insuficiência renal aguda.

A caféina em altas doses pode produzir efeitos cardíacos como palpitação, rubor, arritmias, hipertensão e taicardica. A caféina pode ainda levar a efeitos no sistema nervoso central, como cefaléia, insônia e inquietude.

SUPERDOSE

A toxicidade por salicilatos (doses acima de 100 mg/kg/dia por mais de 2 dias consecutivos podem ser tóxicas) pode resultar de intoxicação crônica, terapeuticamente adquirida e de intoxicação aguda (sobredose) com potencial risco de morte, que pode ser causada por ingestão acidental em crianças ou intoxicação acidental.

A intoxicação crônica por salicilatos pode ser insidiosa, uma vez que os sinais e sintomas não são específicos. A intoxicação crônica leve por salicilatos, ou salicilismo, normalmente ocorre somente após o uso repetido de altas doses. Os sintomas incluem tontura, vertigem, tinitos, surdez, sudorese, náuseas e vômitos, dor de cabeça e confusão, podendo ser controlados pela redução da dose. Tinitos podem ocorrer com concentrações plasmáticas entre 150 e 300 mcg/ ml. Reações adversas mais graves ocorrem com concentrações acima de 300 mcg/ ml.

A principal manifestação da intoxicação aguda é uma alteração grave do equilíbrio ácido-base, o qual pode variar com a idade e gravidade da intoxicação. A apresentação mais comum nas crianças é a acidose metabólica. 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 com revestimento entérico. O tratamento da intoxicação por ácido acetilsalicílico é determinado por sua extensão, estágio e sintomas clínicos e de acordo com as técnicas de tratamento padrão. Dentre as principais medidas deve-se acelerar a excreção do fármaco, bem como restaurar o metabolismo ácido-base e eletrolítico.

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

Sinais e sintomas	Achados investigativos	Medidas terapêuticas
-Intoxicação leve a moderada		Lavagem gástrica, administração repetida de carvão ativado e diurese alcalina forçada.
Taquipnéia, hiperventilação e alcalose respiratória.	Alcalemia, alcalúria	Manuseio de fluidos e eletrólitos
Diáforese		
Náusea e vômito		

Intoxicação moderada a grave	Acidemia, acidúria	Lavagem gástrica, administrações repetidas de carvão ativado, diurese alcalina forçada e hemodialíse nos casos graves
Alcalose respiratória com acidose metabólica compensatória		Manuseio de fluidos e eletrólitos
Hiperpirexia		Manuseio de fluidos e eletrólitos
Respiratórios: desde hiperventilação, edema pulmonar não cardiogênico até parada respiratória e asfixia		
Cardiovasculares: desde arritmias e hipertensão à parada cardíaca	por exemplo: pressão arterial, alteração do ECG	
Perda de fluidos e eletrólitos, desidratação, desde oligúria até insuficiência renal	por exemplo: hipocalemia, hipernatremia, hiponatremia e alteração da função renal	Manuseio de fluidos e eletrólitos
Alteração do metabolismo da glicose e cetose	Hiperglicemia, hipoglicemia (especialmente em crianças) <p>Aumento dos níveis de cetona</p>	
Tinitos e surdez		
Gastrintestinais: sangramento gastrintestinal		
Hematológicos: desde inibição da agregação plaquetária até a coagulopatias	por exemplo: prolongamento do tempo de protrombina, hipoprotrombemia	
Neurológicos: encefalopatia tóxica e depressão do Sistema Nervoso Central com manifestações variando desde letargia e confusão até coma e convulsões		

No caso de overdose por caféina, o tratamento sintomático das reações adversas (ex.: cardíacos) é recomendado.

ARMAZENAGEM

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

MS - 1.7056.0015

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura - CRF-SP nº 16532

Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1.100 - Socorro - 04779-900 - São Paulo - SP

CNPJ 18.459.628/0001-15

Indústria Brasileira

sac@bayerhealthcare.com

Nº. do lote, data de fabricação e validade; vide cartucho.

VE0211CCDS3.011

