



**ANGELINI
FARMACÊUTICA, LDA**

Rua João Chagas, 53, 3º Piso
1499-040 C. Quebrada-Dafundo
PORTUGAL

Apartado 95
2796-958 Linda-a-Velha

Tel + 351 214 148 300
Fax + 351 214 142 981

Capital Social € 2.094.951,17
Número Único de Matricula
na C.R.C. de Cascais e de Pessoa
Colectiva: 500 583 650

ITÁLIA
A.C.R.A.F. S.p.A.
Angenerico S.p.A.

ESPANHA
Farma Lepori S.A.

PORTUGAL
Angelini Farmacêutica, Lda
L. Lepori, Lda
Angenerico, Prod. Farmac.
Genéricos, Lda
Rega Farma, Promoção de
Produtos Farmacêuticos, Lda
Angelfarma, Lda

EUA
Angelini Pharmaceuticals Inc

14 de Março de 2011
Algés

COMUNICAÇÃO DIRIGIDA AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

**ASSOCIAÇÃO ENTRE MEDICAMENTOS SISTÉMICOS QUE CONTÊM NIMESULIDA E O
RISCO DE LESÕES HEPÁTICAS**

Esta informação de segurança destina-se aos médicos de todas as especialidades, incluindo os médicos dos Centros de Transplante

Caro Profissional de Saúde,

A seguir são fornecidas informações de segurança importantes com o objectivo de reduzir **potenciais lesões hepáticas** decorrentes do **tratamento sistémico com nimesulida**, incluindo novas recomendações relativamente à **duração do tratamento** e **novas contra-indicações e precauções**.

Estas informações foram acordadas com a Agência Europeia de Medicamentos e o INFARMED, I.P.

Resumo:

- A nimesulida deverá ser prescrita apenas como tratamento de segunda linha após avaliação cuidadosa do risco geral do doente em questão.
- A dose mínima eficaz deverá ser usada durante um período mínimo, não superior a 15 dias. O tamanho máximo de embalagem disponível será de 30 comprimidos/saquetas.
- A nimesulida não deverá ser usada concomitantemente com outras substâncias hepatotóxicas e não deverá ser prescrita a doentes com alcoolismo ou dependência de drogas e febre e/ou sintomas semelhantes aos da gripe.
- A nimesulida deve ser descontinuada em doentes que desenvolvam febre e sintomas semelhantes aos da gripe.

Em Maio de 2007, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) iniciou uma revisão abrangente sobre a segurança hepática da nimesulida no seguimento de notificações de casos graves de hepatotoxicidade, por vezes fatal, na Irlanda e da suspensão da nimesulida naquele país.

A 20 de Setembro de 2007, o Comité dos Medicamentos de Uso Humano (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP) concluiu a sua revisão e recomendou a manutenção das Autorizações de Introdução no Mercado dos produtos que contêm nimesulida (formulações sistémicas). No entanto, a fim de limitar o risco de lesão hepática, a EMA solicitou alterações à informação do produto (Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo), para reforçar as orientações relativas à utilização de nimesulida.

Esta revisão da segurança hepática realçou o facto de que os profissionais de saúde e os doentes devem estar informados sobre os potenciais riscos de lesão hepática resultantes do tratamento com nimesulida, e devem suspender o uso desta medicação à primeira ocorrência de sinais ou sintomas sugestivos de insuficiência hepática.

A 16 de Outubro de 2009, a Comissão Europeia anunciou o seu apoio ao parecer do CHMP, considerando favorável o perfil benefício-risco da nimesulida e a sua concordância de que as Autorizações de Introdução no Mercado relevantes deveriam ser mantidas. A Comissão Europeia apoiou as medidas de minimização do risco propostas pelo CHMP mas recomendou que, como forma de reduzir ainda mais o risco de lesão hepática, a prescrição da nimesulida deveria ser limitada a tratamento de segunda linha na gestão da dor.

Por estas razões, o Resumo das Características do Medicamento (RCM) das formulações sistémicas de nimesulida foi alterado nos seguintes pontos:

"Indicações terapêuticas" inclui agora as seguintes precauções para o médico:

- A nimesulida só deve ser prescrita como tratamento de segunda linha
- A decisão de prescrever nimesulida deve basear-se numa avaliação dos riscos gerais de cada doente.

"Posologia e modo de administração" inclui agora as seguintes restrições:

- A dose mínima eficaz deve ser usada durante um período mínimo para reduzir a ocorrência de efeitos indesejáveis
- A duração máxima de um curso de tratamento é 15 dias.

"Contra-indicações" Além das contra-indicações existentes em doentes com insuficiência hepática, o uso de nimesulida é agora contra-indicado nas seguintes situações:

- Exposição concomitante a outras substâncias potencialmente hepatotóxicas
- Alcoolismo e dependência de drogas
- Febre e/ou sintomas semelhantes aos da gripe.

A secção sobre **"Advertências e precauções especiais de utilização"** foi modificada para lembrar os profissionais de saúde de que o tratamento com nimesulida deve ser descontinuado em doentes que desenvolvam febre e/ou sintomas semelhantes aos da gripe (consulte o texto integral do RCM para obter informações mais detalhadas sobre as condições de utilização da nimesulida).

Foi introduzido um texto actualizado do Folheto Informativo para reflectir as novas informações de segurança descritas acima.

Além disso, devido à limitação da duração máxima do tratamento, todas as embalagens que contêm mais de 30 doses (i.e. 15 dias de tratamento) de nimesulida comprimidos/saquetas serão retiradas do mercado.

Os profissionais de saúde são aconselhados a prescrever nimesulida em rigorosa conformidade com as indicações terapêuticas, contra-indicações, advertências e precauções especiais de utilização, como descrito no novo RCM. Os profissionais de saúde são aconselhados a monitorizar com cuidado as condições do doente durante o tratamento e a manterem-se vigilantes quanto à possibilidade de lesão hepática.

Notificação de Reacções Adversas a Medicamentos (RAM)

O INFARMED, I.P. apela mais uma vez a todos os profissionais de saúde envolvidos na utilização destes medicamentos que estejam atentos ao aparecimento de reacções adversas e que as notifiquem através da respectiva ficha de notificação, disponível em

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO_DE_RAM/ficha_notificacao.pdf.

Comunicação da informação

Agradecemos a sua colaboração na divulgação desta informação aos seus colegas dos serviços/especialidades acima referidos. Esta Comunicação encontra-se também disponível no site do INFARMED, I.P. em


http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/CARTAS_PROFISSIONAIS.

Caso necessite de alguma informação adicional, por favor contacte:

- Centro de Informação do Medicamento e Produtos de Saúde (CIMI) – Linha do Medicamento: 800 222 444; Tel. 21 798 7373; Fax: 21 798 7107; e-mail: cimi@infarmed.pt
- Direcção de Gestão do Risco de Medicamentos – Tel. 21 798 7140/7141; e-mail: dgrm@infarmed.pt

Em anexo segue o Resumo das Características do Medicamento revisto.

Com os melhores cumprimentos,



Thordis Berger

Responsável pela Farmacovigilância,
Angelini Farmacêutica, Lda.
Tlm. +351 961 872 520



João Paulo Guimarães

Director Médico
Angelini Farmacêutica, Lda.
Tlm. +351 966 941 062

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

APROVADO EM 18-01-2011, INFARMED



1. NOME DO MEDICAMENTO		2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA	3. FORMA FARMACÊUTICA
AULIN , 100 mg, comprimido AULIN , 100 mg, granulado para suspensão oral		Cada comprimido, contém 100 mg de nimesulida. Cada saqueta contém 100 mg de nimesulida. Lista completa de excipientes, ver secção 6.1	Comprimido: Comprimido redondo, biconvexo, ligeiramente amarelado e inodoro. Granulado para suspensão oral: Granulado de coloração amarelada com ligeiro odor a laranja.
4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS			
4.1 Indicações terapêuticas	Tratamento da dor aguda (ver secção 4.2) Tratamento sintomático da osteoartrose dolorosa (ver secção 4.2) Dismenorreia primária. A nimesulida deve ser prescrita apenas como tratamento de segunda linha. A decisão de prescrever nimesulida deve basear-se na avaliação dos riscos gerais do doente em questão (ver secção 4.3 e 4.4).		
4.2 Posologia e modo de administração	AULIN 100 mg comprimidos (ou 100 mg granulado) deve ser utilizado durante o menor período de tempo possível, conforme exigido pela situação clínica. Além disso, os efeitos indesejáveis podem ser minimizados utilizando a menor dose eficaz durante o menor período de tempo necessário para controlar os sintomas (ver secção 4.4). A duração máxima de um regime de tratamento com nimesulida é 15 dias. Adultos: comprimidos e granulado para suspensão oral: 100 mg (Comprimido ou saqueta) de nimesulida, duas vezes por dia, após as refeições. Idosos: Não é necessário reduzir a dose diária em doentes idosos (ver secção 5.2). Crianças (<12 anos): AULIN está contra-indicado nestes doentes (ver também 4.3). Adolescentes (de 12 a 18 anos): de acordo com o perfil cinético em adultos e as características farmacodinâmicas da nimesulida, não é necessário um ajuste posológico nestes doentes. Insuficiência renal: com base na farmacocinética, não é necessário ajuste posológico em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina de 30-80 ml/min); AULIN está contra-indicado no caso de insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30ml/min) (ver secções 4.3 e 5.2). Insuficiência Hepática: o uso de AULIN 100 mg Comprimidos (ou 100 mg granulado) em doentes com insuficiência hepática está contra-indicado (ver secção 4.3 e 5.2).		
4.3 Contra-indicações	<ul style="list-style-type: none"> Hipersensibilidade conhecida à nimesulida ou a qualquer dos excipientes do medicamento. História de reacções de hipersensibilidade (p.ex. broncospasmo, rinite, urticária, pólipos nasais) em resposta ao ácido acetilsalicílico ou outros fármacos antiinflamatórios não esteróides. História de reacções de hepatotoxicidade à nimesulida. Exposição concomitante a outras substâncias potencialmente hepatotóxicas. Alcoolismo, toxicodependência. História de hemorragia ou perfuração gastrointestinal, relacionada com terapêutica anterior com AINEs. Úlcera péptica/hemorragia activa ou história de úlcera péptica/hemorragia recorrente (dois ou mais episódios distintos de ulceração ou hemorragia comprovada). História de hemorragia cerebrovascular ou outras hemorragias activas ou doenças hemorrágicas. Doenças graves da coagulação. Insuficiência cardíaca grave. Insuficiência renal grave. Insuficiência hepática. Doentes com febre e/ou sintomas tipo gripe. Crianças com idade inferior a 12 anos. No terceiro trimestre da gravidez e no aleitamento (ver secções 4.6 e 5.3). 		
4.4 Advertências e precauções especiais de utilização	A administração concomitante de AULIN 100 mg comprimidos (ou 100 mg granulado) com outros AINEs, incluindo inibidores selectivos da ciclooxigenase-2, deve ser evitada. Além disso, os doentes devem ser aconselhados a não tomarem outros analgésicos em simultâneo. Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados utilizando a menor dose eficaz de AULIN durante o menor período de tempo necessário para controlar a sintomatologia (ver secção 4.2). Se não forem observados benefícios o tratamento deverá ser interrompido. Efeitos hepáticos Raramente têm sido notificadas reacções hepáticas graves relacionadas com AULIN 100 mg comprimidos (ou 100 mg granulado), incluindo casos fatais muito raros (ver também secção 4.8). O tratamento deve ser interrompido nos doentes que apresentem sintomas compatíveis com lesões hepáticas durante o tratamento com AULIN (p.ex. anorexia, náuseas, vómitos, dor abdominal, fadiga, urina escura) ou em doentes que desenvolvam alterações nos exames da função hepática. Estes doentes não devem ser re-expostos à nimesulida. Têm sido notificadas situações de lesão hepática, na maioria dos casos reversíveis, após curtas exposições ao fármaco. Os doentes a fazer tratamento com nimesulida que desenvolvam febre e/ou sintomas tipo gripe devem interromper o tratamento. Efeitos gastrointestinais Hemorragia, ulceração e perfuração gastrointestinal: têm sido notificados com todos os AINEs 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. O risco de hemorragia, ulceração ou perfuração é maior com doses mais elevadas de AINEs, em doentes com história de úlcera péptica, especialmente se associada a hemorragia ou perfuração (ver secção 4.3) e em doentes idosos. Nestes doentes o tratamento deve ser iniciado com a menor dose eficaz. A coadministração de agentes protectores (ex: misoprostol ou inibidores da bomba de protões) deverá ser considerada nestes doentes, assim como naqueles que necessitem de tomar simultaneamente ácido acetilsalicílico em doses baixas, ou outros medicamentos susceptíveis de aumentar o risco gastrointestinal (ver abaixo e ver secção 4.5). Os doentes com história de toxicidade gastrointestinal, particularmente os idosos, devem notificar quaisquer sintomas abdominais		

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

APROVADO EM 18-01-2011, INFARMED



<p>4.4 Advertências e precauções especiais de utilização</p>	<p>involgares (especialmente, hemorragia GI), particularmente nas fases iniciais do tratamento.</p> <p>A hemorragia ou ulceração/perfuração gastrointestinal pode ocorrer em qualquer altura durante o tratamento com ou sem sintomas de aviso ou história anterior de eventos gastrointestinais. Se ocorrer hemorragia ou ulceração gastrointestinal, o tratamento com nimesulida deve ser descontinuado. A nimesulida deve ser utilizada com precaução em doentes com distúrbios gastrointestinais, incluindo história de úlcera péptica, história de hemorragia gastrointestinal, colite ulcerosa ou doença de Crohn.</p> <p>Deve ser recomendada precaução em doentes a fazer tratamento com outros medicamentos que possam aumentar o risco de ulceração ou hemorragia, tais como corticosteróides, anticoagulantes (como a varfarina), inibidores selectivos da recaptção da serotonina ou anti-agregantes plaquetários tais como o ácido acetilsalicílico (ver secção 4.5).</p> <p>Em caso de hemorragia gastrointestinal ou ulceração em doentes a tomar AULIN 100 mg comprimidos (ou 100 mg granulado), o tratamento deve ser interrompido. Os AINEs devem ser administrados com precaução em doentes com história de doença gastrointestinal (colite ulcerosa, doença de Crohn), na medida em que estas situações podem ser exacerbadas (ver secção 4.8 - efeitos indesejáveis).</p> <p>Idosos: Os doentes idosos apresentam uma maior frequência de reacções adversas com AINEs, especialmente de hemorragias gastrointestinais e de perfurações que podem ser fatais (ver secção 4.2). Por isso, é aconselhável uma monitorização clínica adequada.</p> <p>Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares</p> <p>Têm sido notificados casos de retenção de líquidos e edema associados ao tratamento com AINEs, pelo que os doentes com história de hipertensão arterial e/ou insuficiência cardíaca congestiva ligeira a moderada deverão ser adequadamente monitorizados e aconselhados. Os dados dos ensaios clínicos e epidemiológicos sugerem que a administração de alguns AINEs (particularmente em doses elevadas e em tratamento de longa duração) poderá estar associada a um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo enfarte do miocárdio ou AVC). Não existem dados suficientes para eliminar o risco de ocorrência destes efeitos aquando da utilização de AULIN. Os doentes com hipertensão arterial não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença isquémica cardíaca estabelecida, doença arterial periférica, e/ou doença cerebrovascular apenas devem ser tratados com AULIN após cuidadosa avaliação. As mesmas precauções deverão ser tomadas antes de iniciar o tratamento de longa duração de doentes com factores de risco cardiovascular (Ex: hipertensão arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus e hábitos tabágicos).</p> <p>A nimesulida deve ser usada com precaução em doentes com diátese hemorrágica, dado que pode interferir com a função das plaquetas (ver também secção 4.3). Contudo, AULIN 100 mg comprimidos (ou 100 mg granulado) não é um substituto do ácido acetilsalicílico na profilaxia da doença cardiovascular.</p> <p>Efeitos renais</p> <p>Em doentes com insuficiência renal ou cardíaca, é necessária precaução uma vez que a utilização de AULIN 100 mg comprimidos (ou 100 mg granulado) pode resultar na deterioração da função renal. Na eventualidade de ocorrência de deterioração, o tratamento deve ser interrompido (ver também a secção 4.5).</p> <p>Reacções cutâneas</p> <p>Têm sido muito raramente notificadas reacções cutâneas graves, algumas das quais fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, associadas à administração de AINEs, (ver secção 4.8). Aparentemente o risco de ocorrência destas reacções é maior no início do tratamento, sendo que na maioria dos casos estas reacções se manifestam durante o primeiro mês de tratamento. O tratamento com AULIN 100 mg comprimidos (ou 100 mg granulado) deve ser interrompido aos primeiros sinais de erupção cutânea, lesões mucosas, ou outras manifestações de hipersensibilidade.</p> <p>Fertilidade</p> <p>O uso de AULIN 100 mg comprimidos (ou 100 mg granulado) pode afectar a fertilidade feminina pelo que não é recomendado em mulheres que pretendam engravidar. Deve ser considerada a interrupção de AULIN nas mulheres que têm dificuldade em engravidar ou que estão a ser submetidas a investigação da infertilidade (ver secção 4.6).</p> <p>AULIN comprimidos contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucosegallactose não devem tomar este medicamento.</p> <p>AULIN granulado contém sacarose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, má absorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarose– isomaltase não devem tomar este medicamento.</p>
<p>4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção</p>	<p>Interacções farmacodinâmicas</p> <p>Outros medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs):</p> <p>O uso combinado de AULIN (ver secção 4.4.) com outros medicamentos antiinflamatórios não esteróides, incluindo ácido acetilsalicílico dado em doses antiinflamatórias (≥ 1 g em toma única ou ≥ 3 g como quantidade diária total) não é recomendado.</p> <p>Corticosteróides: aumento do risco de ulceração ou hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4)</p> <p>Anti-coagulantes: os AINEs podem aumentar os efeitos dos anticoagulantes, tais como a varfarina (ver secção 4.4). Os doentes a tomarem varfarina ou agentes anticoagulantes semelhantes apresentam risco acrescido de complicações hemorrágicas quando tratados com AULIN 100 mg comprimidos (ou 100 mg granulado). Por isso, estas associações não são recomendadas e estão contra-indicadas em doentes com alterações graves da coagulação (ver também 4.3). Se a associação não puder ser evitada, a actividade anticoagulante deve ser cuidadosamente monitorizada.</p> <p>Agentes anti-agregantes plaquetários e inibidores selectivos da recaptção da serotonina: aumento do risco de hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4):</p> <p>Diuréticos, Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) e Antagonistas da Angiotensina II (AAII):</p> <p>Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) podem 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 co-administração de um IECA ou AAII e agentes inibidores da ciclooxigenase 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 interacções deverá ser tida em consideração em doentes a tomar AULIN em associação com IECA ou AAII. 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.</p> <p>Interacções farmacocinéticas: Efeitos da nimesulida na farmacocinética de outros fármacos</p>

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

APROVADO EM 18-01-2011, INFARMED



4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação	<p>Furosemida:</p> <p>Em indivíduos saudáveis, a nimesulida diminui temporariamente o efeito da furosemida na excreção do sódio e, em menor grau, na excreção do potássio, e reduz a resposta diurética.</p> <p>A co-administração de nimesulida e furosemida resulta numa diminuição (de cerca de 20%) da AUC e da excreção cumulativa da furosemida, sem afectar a sua depuração renal.</p> <p>O uso concomitante de furosemida e AULIN 100 mg comprimidos (ou 100 mg granulado) requer precaução em doentes com comprometimento renal ou cardíaco, tal como descrito na secção 4.4.</p> <p>Lítio:</p> <p>Tem sido referido que os fármacos anti-inflamatórios não esteróides diminuem a depuração do lítio, com a consequente elevação dos níveis plasmáticos e toxicidade do lítio. Se AULIN 100 mg comprimidos (ou 100 mg granulado) for prescrito a um doente submetido a tratamento com lítio, os níveis do lítio deverão ser cuidadosamente monitorizados.</p> <p>Foram também estudadas in vivo as potenciais interações farmacocinéticas com a glibenclamida, teofilina, varfarina, digoxina, cimetidina e um anti-ácido (i.e. uma associação de hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio). Não foram observadas interações clinicamente significativas.</p> <p>A nimesulida inibe o CYP2C9. As concentrações plasmáticas dos fármacos que são substratos desta enzima podem aumentar quando AULIN 100 mg comprimidos (ou 100 mg granulado) é usado concomitantemente.</p> <p>Recomenda-se precaução se a nimesulida for usada num período inferior a 24 horas antes ou após o tratamento com metotrexato porque os níveis séricos do metotrexato podem aumentar e resultar num aumento da sua toxicidade.</p> <p>Devido ao seu efeito nas prostaglandinas renais, os inibidores da síntese das prostaglandinas, como a nimesulida, podem aumentar a nefrotoxicidade das ciclosporinas.</p> <p>Interações farmacocinéticas: Efeitos de outros fármacos na farmacocinética da nimesulida:</p> <p>Estudos in vitro mostraram que a tolbutamida, o ácido salicílico e o ácido valpróico deslocaram a nimesulida dos locais de ligação. Contudo, apesar de um possível efeito nos níveis plasmáticos, estas interações não demonstraram significado clínico.</p>
4.6 Gravidez e aleitamento	<p>O uso de AULIN 100 mg comprimidos (ou 100 mg granulado) está contra-indicado no terceiro trimestre de gravidez (ver secção 4.3). Tal como outros AINEs, AULIN não é recomendado em mulheres que pretendam engravidar (ver secção 4.4).</p> <p>A inibição da síntese das prostaglandinas pode ter um impacto negativo na gravidez e/ou no desenvolvimento embrionário/fetal. Os resultados dos estudos epidemiológicos sugerem risco acrescido de aborto e de malformação cardíaca e gastrosquise após a utilização de um inibidor da síntese das prostaglandinas na primeira fase da gravidez. O risco absoluto de malformações cardíacas aumentou de menos de 1% para aproximadamente 1,5%. Considerou-se que o risco aumentava com a dose e a duração do tratamento.</p> <p>Em animais, verificou-se que a administração de inibidores da síntese das prostaglandinas provoca um aumento na perda pré- e pós-implantação e na mortalidade embrionário-fetal. Além disso, foi notificado um aumento da incidência de várias malformações, incluindo cardiovascular, em animais nos quais foram administrados inibidores da síntese das prostaglandinas durante o período da organogénese. Os estudos em coelhos mostraram uma toxicidade reprodutiva atípica (ver secção 5.3) e não há dados adequados disponíveis do uso de AULIN 100 mg comprimidos (ou 100 mg granulado) em mulheres grávidas. Assim, desconhece-se o risco potencial para o ser humano e a prescrição do fármaco durante os dois primeiros trimestres da gravidez não é recomendada.</p> <p>Se AULIN 100 mg comprimidos (ou 100 mg granulado) for utilizado por uma mulher que esteja a tentar engravidar, ou durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez, a dose e a duração do tratamento devem ser as mínimas possíveis.</p> <p>Durante o terceiro trimestre de gravidez, todos os inibidores da síntese das prostaglandinas podem expor * o feto a:</p> <ul style="list-style-type: none"> - toxicidade cardiopulmonar (com encerramento prematuro do ductus arteriosus e hipertensão pulmonar); - disfunção renal, que pode progredir para insuficiência renal com oligohidramnios; <p>* a mãe e o recém-nascido a:</p> <ul style="list-style-type: none"> - possível prolongamento do tempo de hemorragia, e um efeito antiplaquetário que pode ocorrer mesmo com doses muito baixas; - inibição das contrações uterinas, resultando em atraso ou prolongamento do parto. <p>Consequentemente, AULIN 100 mg comprimidos (ou 100 mg granulado) está contraindicado durante o terceiro trimestre da gravidez. Não se sabe se a nimesulida é excretada no leite humano. AULIN 100 mg comprimidos (ou 100 mg granulado) está contra-indicado durante o aleitamento (ver secções 4.3 e 5.3).</p>
4.7	<p>4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas</p> <p>Não foram estudados os efeitos de AULIN sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, doentes que tenham tonturas, vertigens ou sonolência, após tomarem AULIN, devem abster-se de conduzir ou utilizar máquinas.</p>
4.8 Efeitos indesejáveis	<p>a) Descrição geral</p> <p>Os dados dos ensaios clínicos e epidemiológicos sugerem que a administração de alguns AINEs (particularmente em doses elevadas e em tratamentos de longa duração) poderá estar associada a um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo enfarte do miocárdio ou AVC) (ver secção 4.4).</p> <p>Edema, hipertensão e insuficiência cardíaca têm sido notificados em associação com o tratamento com AINES. Têm sido notificados casos muito raros de reacções bolhosas, incluindo síndrome de Stevens Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica. 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). 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.</p> <p>b) Tabela de reacções adversas</p> <p>A seguinte lista de efeitos indesejáveis baseia-se nas notificações de estudos clínicos controlados* (aproximadamente 7.800 doentes) e na vigilância após comercialização, com uma taxa de notificações classificada como muito frequentes (>1/10); frequentes (>1/100, <1/10), pouco frequentes (>1/1.000, <1/100); raros (>1/10.000, <1/1.000), muito raros (<1/10.000), incluindo casos isolados.</p>

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

APROVADO EM 18-01-2011, INFARMED



4.8 Efeitos indesejáveis	Doenças do sangue	Raros	-Anemia* -Eosinofilia*	Doenças gastrointestinais	Muito raros	-Gastrite* -Dor abdominal -Dispepsia -Estomatite -Melenas -Hemorragia gastrointestinal -Úlcera e perfuração duodenal -Úlcera e perfuração gástrica			
		Muito raros	-Trombocitopenia -Pancitopenia -Púrpura						
	Doenças do sistema imunitário	Raros	-Hipersensibilidade*	Afecções hepatobiliares (ver 4.4 " Advertências e precauções especiais de utilização)	Muito raros	-Hepatite -Hepatite fulminante (incluindo casos fatais) -Icterícia -Colestase			
		Muito raros	-Anafilaxia						
	Doenças do metabolismo e da nutrição	Raros	-Hipercaliémia*	Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	-Prurido* -Erupção cutânea* -Aumento da sudação*			
	Perturbações do foro psiquiátrico	Raros	-Ansiedade* -Nervosismo* -Pesadelos*		Raros	-Eritema* -Dermatite*			
		Doenças do sistema nervoso	Pouco frequentes	-Tonturas*	Doenças renais e urinárias	Muito raros	-Urticária -Edema angioneurótico -Edema da face -Eritema multiforme -Síndrome Stevens Johnson -Necrólise epidérmica tóxica		
	Muito raros		-Cefaleias -Sonolência -Encefalopatia (síndrome de Reye)						
	Afecções oculares	Raros	Visão turva*	Perturbações gerais				Pouco frequentes	-Edema*
		Muito raros	Perturbações da visão					Raros	-Mal estar*
	Afecções do ouvido e do labirinto	Muito raros	-Vertigens	Exames complementares de diagnóstico:	Frequentes	-Aumento das enzimas			
	Cardiopatias	Raros	-Taquicardia*						
	Vasculopatias	Pouco frequentes	-Hipertensão*						
		Raros	-Hemorragia* -Flutuação da pressão arterial* -Afrontamentos*						
		Doenças respiratórias	Pouco frequentes	-Dispneia*					
	Muito raros		-Asma -Broncospasmo						
	Doenças gastrointestinais	Frequentes	-Diarreia* -Náuseas* -Vómitos*						
		Pouco frequentes	-Obstipação* -Flatulência*						
* frequência baseada em estudos clínicos									
4.9 Sobredosagem	Os sintomas após uma sobredosagem aguda de AINEs são habitualmente limitados à letargia, sonolência, náuseas, vómitos e dor epigástrica, sendo geralmente reversíveis com cuidados de suporte. Pode ocorrer hemorragia gastrointestinal. Embora sendo raro, pode ocorrer hipertensão, insuficiência renal aguda, depressão respiratória e coma. Foram notificadas reacções anafilactóides com a ingestão terapêutica de AINEs e estas podem ocorrer após uma sobredosagem. Após uma sobredosagem com um AINEs os doentes devem ser submetidos a uma terapêutica sintomática e de suporte. Não há antídotos específicos. Não há informação disponível em relação à remoção da nimesulida por hemodiálise, mas atendendo ao seu elevado grau de ligação às proteínas plasmáticas (até 97,5%) é improvável que em caso de sobredosagem a diálise seja útil. A emese e/ou carvão activado (60 a 100 g no adulto) e/ou catarse osmótica podem estar indicadas em doentes com sintomas, observados nas 4 horas seguintes à ingestão ou após uma sobredosagem acentuada. Devido à elevada ligação às proteínas a diurese forçada, a alcalinização da urina, a hemodiálise ou a hemoperfusão podem não ter utilidade. As funções hepáticas e renais devem ser monitorizadas.								
5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS									
5.1	Propriedades farmacodinâmicas								
	Classificação fármaco-terapêutica: 9.1.7. Derivados sulfanilâmídcos Código ATC: MO1AX17 A nimesulida é um anti-inflamatório não esteróide, com propriedades analgésicas e antipiréticas, que actua como um inibidor da enzima ciclo-oxygenase na síntese das prostaglandinas.								

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

APROVADO EM 18-01-2011, INFARMED



5.2	Propriedades farmacocinéticas	A nimesulida é bem absorvida quando administrada por via oral. Após administração única de 100 mg de nimesulida atinge-se um nível plasmático máximo de 3–4 mg/l no adulto, após 2-3 horas. A AUC=20–35mg h/l. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre estes valores e os observados após a administração de 100 mg duas vezes por dia, durante 7 dias. Até 97,5% liga-se às proteínas plasmáticas. A nimesulida é largamente metabolizada no fígado através de múltiplas vias, incluindo as isoenzimas do citocromo P450 (CYP) 2C9. Portanto, deve ser considerado o potencial para interações medicamentosas no caso de administração concomitante com fármacos metabolizados pela CYP2C9 (ver 4.5). O metabolito principal é o derivado para-hidroxi, que também é farmacologicamente activo. O tempo que decorre até ao aparecimento deste metabolito na circulação é curto (cerca de 0,8 horas), mas a sua constante de formação não é elevada, sendo consideravelmente inferior à constante de absorção da nimesulida. A hidroxinimesulida é o único metabolito encontrado no plasma e, quase na totalidade, sob a forma conjugada. O tempo de semi-vida (T1/2) situa-se entre 3,2 e 6 horas. A nimesulida é excretada fundamentalmente na urina (aproximadamente 50% da dose administrada). Apenas 1 a 3 % é excretada como composto não modificado. A hidroxinimesulida, principal metabolito, é apenas encontrada sob a forma de glucoronato. Aproximadamente 29% da dose é excretada, após metabolização, nas fezes. Não se verificaram alterações do perfil cinético da nimesulida em idosos, após administração de doses únicas e repetidas. Num estudo experimental de dose única, realizado em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina 30-80 ml/min) versus voluntários saudáveis, os níveis plasmáticos máximos da nimesulida e do seu principal metabolito não foram superiores aos dos voluntários saudáveis. A AUC e o T1/2 beta foram 50% superiores, sempre dentro dos limites dos valores cinéticos observados com a nimesulida em voluntários saudáveis. A administração repetida não causou acumulação. A nimesulida está contra-indicada em doentes com insuficiência hepática (ver secção 4.3).		
	5.3	Dados de segurança pré-clínica	Os dados pré-clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade com doses repetidas, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Em estudos de toxicidade de dose repetida, a nimesulida apresentou toxicidade gastrointestinal, renal e hepática. Em estudos de toxicidade reprodutiva foram observados efeitos teratogénicos e embriotóxicos(malformações esqueléticas, dilatação dos ventrículos cerebrais) com doses não tóxicas para as mães, em coelhos mas não em ratos. Nos ratos observou-se aumento da mortalidade da ninhada no período pós-natal precoce e a nimesulida causou efeitos adversos na fertilidade.	
6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS				
6.1 Lista dos excipientes		6.2 Incompatibilidades	6.3 Prazo de validade	
AULIN comprimidos: Estearato de magnésio, docusato sódico, hidroxipropilcelulose, lactose mono-hidratada, carboximetilamido sódico, celulose microcristalina e óleo vegetal hydrogenado. AULIN granulado para solução oral: Sacarose, amido de milho, glucose líquida spray dried, Cetomacrogol 1000, ácido cítrico anidro e aroma de laranja.		Não aplicável	Comprimidos e granulado para suspensão oral: 5 anos	
6.4 Precauções especiais de conservação		6.5 Natureza e conteúdo do recipiente		6.6 Precauções especiais de eliminação
Conservar ao abrigo do calor e da humidade a uma temperatura inferior a 25°C.		Comprimidos: Acondicionados em blisters de PVC, de cor branca opaca, com folha de alumínio. Embalagens com 20 comprimidos. Granulado para solução oral: Acondicionado em saquetas de papel/alumínio/polietileno termosoldadas. Embalagens com 18, saquetas.		Não existem requisitos especiais.
7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO		Angelini Farmacêutica, Lda Rua João Chagas 53, Piso 3, 1499-040 Cruz Quebrada-Dafundo		
8. NÚMERO (S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO		5809181- Embalagens de 20 comprimidos a 100mg 5810882- Embalagens de 18 saquetas a 100 mg		
9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO		Comprimidos: Data da primeira autorização: 08 de Julho de 1985 Data da última renovação: 15 de Outubro de 2003 Granulado para solução oral: Data da primeira autorização: 17 de Novembro de 1988 Data da última renovação em 15 de Outubro de 2003		
10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO				