

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

PONSTAN 250 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 250 mg de ácido mefenâmico.

Excipiente(s) com efeito conhecido: 95 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsula de gelatina opaca de cor azul-turquesa e branco amarelado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

PONSTAN está indicado no tratamento sintomático de:

- Artrite reumatoide (incluindo a doença de Still);
- Osteoartrose;
- Dor muscular, odontalgia, otalgia, cefaleia e dor pós-cirúrgica;
- Estados gripais e infeções respiratórias vulgares;
- Dor no pós-parto e dismenorreia primária;
- Menorragia disfuncional (quando outras causas de patologia pélvica foram excluídas pelo médico);
- Antipirético em crianças com mais de 14 anos.

4.2 Posologia e modo de administração

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 dose recomendada é de 500 mg, três vezes por dia, por via oral, em adultos e crianças com mais de 14 anos. Em caso de perturbação gastrointestinal, as cápsulas poderão ser administradas às refeições.

Doentes idosos:

Não é necessário o ajuste de dose para doentes idosos. Uma vez que o doente idoso tem maior probabilidade de ter a função renal e/ou hepática diminuída, os prescritores devem ter em atenção a condição renal e/ou hepática do doente idoso, antes de prescreverem PONSTAN.

Doentes com insuficiência renal e/ou hepática:
Ver secção 4.3.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa (ácido mefenâmico) ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

História de hemorragia gastrointestinal ou perfuração, relacionada com terapêutica anterior com AINE.

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

Doentes aos quais o ácido acetilsalicílico e outros AINEs induziram sintomas de broncospasmo, rinite alérgica ou urticária.

Tratamento da dor peri-operatória na cirurgia de *bypass* da artéria coronária (CABG).
Insuficiência cardíaca grave.

Insuficiência renal ou hepática grave.

Mulheres que estão a pensar engravidar, grávidas no 3º trimestre de gravidez ou mulheres em período de amamentação (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A administração concomitante de Ponstan com outros AINEs, incluindo inibidores seletivos da ciclo-oxigenase2, deve ser evitada.

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados utilizando a menor dose eficaz durante o menor período de tempo necessário para controlar os sintomas (ver secções 4.2. e informação sobre os riscos GI e cardiovasculares em seguida mencionada).

Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares

Têm sido notificados casos de retenção de líquidos e edema associados ao tratamento com AINE, 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 ácido mefenâmico.

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 ácido mefenâmico após cuidadosa avaliação. As mesmas precauções deverão ser tomadas antes de iniciar o tratamento de longa duração de doentes com fatores de risco cardiovascular (ex.: hipertensão arterial, hiperlipidemia, diabetes *mellitus* e hábitos tabágicos).

Idosos

Os idosos apresentam uma maior frequência de reações adversas com AINE, especialmente de hemorragias gastrointestinais e de perfurações que podem ser fatais (ver secção 4.2).

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 graves.

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

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

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

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

Se ocorrer diarreia, recomenda-se a redução da dose ou a suspensão temporária do tratamento com ácido mefenâmico.

Reações cutâneas

Têm sido muito raramente notificadas reações cutâneas graves, algumas das quais fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, associadas a administração de AINEs, (ver secção 4.8). Aparentemente o risco de ocorrência destas reações é maior no início do tratamento, sendo que na maioria dos casos estas reações se manifestam durante o primeiro mês de tratamento. Ponstan deve ser interrompido aos primeiros sinais de rash, lesões mucosas, ou outras manifestações de hipersensibilidade.

Se ocorrer erupção cutânea, recomenda-se a interrupção do tratamento com ácido mefenâmico.

Exames complementares de diagnóstico

Após administração de ácido mefenâmico, observaram-se reações falsas positivas na determinação da bilirrubina na urina com os testes que utilizam comprimidos de diazo. Em caso de suspeita de biliúria, recomenda-se a realização de outros procedimentos de diagnóstico, como o teste de Harrison.

Efeitos renais

Tal como com outros inibidores das prostaglandinas, foram relatados casos de nefrite intersticial com hematúria, proteinúria e, ocasionalmente, síndrome nefrótica. Também se observou toxicidade nos doentes com condições pré-renais que levaram a redução do fluxo ou volume sanguíneo renal, dado que, nestes casos, a

administração de anti-inflamatórios não esteroides pode causar uma redução dependente da dose na formação de prostaglandinas e precipitar descompensação renal manifesta. Os doentes em maior risco de ocorrência desta reação são os que apresentam alteração da função renal, insuficiência cardíaca, disfunção hepática, ou os que estão sob terapêutica com diuréticos e os idosos. A interrupção da terapêutica com anti-inflamatórios não esteroides é tipicamente seguida pela recuperação do estado pré-tratamento. Como os metabolitos do ácido mefenâmico são principalmente eliminados por via renal, o fármaco não deve ser administrado a doentes com deterioração significativa desta função.

Efeitos hematológicos

O ácido mefenâmico, tal como os outros anti-inflamatórios não esteroides, pode inibir a agregação plaquetária e prolongar o tempo de protrombina nos doentes sob terapêutica com varfarina (ver secção 4.5).

Efeitos hepáticos

Em alguns doentes em tratamento com ácido mefenâmico podem registar-se elevações dos limites de um ou de vários parâmetros da função hepática. A elevação destes parâmetros pode progredir, manter-se essencialmente inalterada, ou ser transitória com a continuação do tratamento. Os doentes com sinais e/ou sintomas sugestivos de disfunção hepática, ou aqueles com alterações dos testes da função hepática deverão ser observados/avaliados para deteção de desenvolvimento de reações hepáticas mais graves durante o tratamento com ácido mefenâmico. Em caso de persistência ou agravamento dos parâmetros anómalos da função hepática, de desenvolvimento de sinais e sintomas clínicos consistentes com doença hepática, ou de ocorrência de manifestações sistémicas, a terapêutica com ácido mefenâmico deverá ser interrompida.

Este medicamento contém lactose pelo que doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Anticoagulantes: os AINE podem aumentar os efeitos dos anticoagulantes, tais como a varfarina (ver secção 4.4). Recomenda-se, portanto, a monitorização frequente do tempo de protrombina quando se administra em concomitância ácido mefenâmico e anticoagulantes orais.

Diuréticos, Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) e Antagonistas da Angiotensina II (AII): Os anti-inflamatórios não esteroides (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 coadministração de um IECA ou AII e agentes inibidores da ciclo-oxigenase pode ter como consequência a progressão da deterioração da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda, que é normalmente reversível. A ocorrência destas interações deverá ser tida em consideração em doentes a tomar ácido mefenâmico em associação com um IECA ou AII. 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.

Corticosteroides: aumento do risco de ulceração ou hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4).

Agentes antiagregantes plaquetários e inibidores seletivos da recaptção da serotonina: aumento do risco de hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4).

Ciclosporina: devido ao efeito da ciclosporina nas prostaglandinas renais, os inibidores da ciclo-oxigenase, como o diclofenac, podem aumentar o risco de nefrotoxicidade quando administrados concomitantemente com ciclosporinas.

Fármacos hipoglicémicos: têm sido notificadas alterações no efeito dos fármacos hipoglicémicos quando administrados concomitantemente com AINEs. Deste modo, a administração de ácido mefenâmico deve ser administrada com precaução em doentes a receber insulina ou fármacos hipoglicémicos orais.

Lítio: Os anti-inflamatórios não esteroides, incluindo o ácido mefenâmico, podem aumentar os níveis plasmáticos do lítio e reduzir a sua depuração renal. Os doentes sob terapêutica concomitante com lítio e ácido mefenâmico deverão ser cuidadosamente seguidos para deteção de sinais de toxicidade pelo lítio.

Metotrexato: recomenda-se precaução quando o metotrexato é administrado concomitantemente com AINEs, incluindo ácido mefenâmico, uma vez que a administração de AINEs pode originar num aumento dos níveis plasmáticos de metotrexato.

Tacrolimus: existe um aumento do risco de nefrotoxicidade quando se administra AINEs concomitantemente com tacrolimus.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez:

Uma vez que não existem estudos bem controlados e adequados em mulheres grávidas, o ácido mefenâmico apenas deverá ser administrado quando os benefícios potenciais para a mãe justificam o possível risco para o feto. Desconhece-se se o ácido mefenâmico ou os seus metabolitos atravessam a barreira placentária. Contudo, devido aos efeitos dos fármacos da mesma classe terapêutica (i.e., inibidores da síntese das prostaglandinas) sobre o sistema cardiovascular fetal (por exemplo, encerramento prematuro do canal arterial), não se recomenda a administração de ácido mefenâmico durante a gravidez. O ácido mefenâmico inibe a síntese das prostaglandinas, o que pode conduzir ao prolongamento do tempo de gravidez e interferir com o trabalho de parto se for administrado numa fase tardia da gravidez (ver secção 5.3).

A inibição da síntese da prostaglandina pode ter efeitos adversos na gravidez. Os dados de estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de aborto espontâneo após a utilização de inibidores da síntese da prostaglandina na fase inicial da gravidez. Nos animais, a administração de inibidores da síntese de prostaglandina demonstrou resultar num aumento da perda pré e pós-implantação.

Amamentação:

Quantidades vestigiais de ácido mefenâmico poderão estar presentes no leite materno e ser transmitidas aos lactentes. Consequentemente, o ácido mefenâmico não deverá ser administrado a mulheres que estão a amamentar.

Fertilidade:

Com base no mecanismo de ação, a utilização de AINE pode atrasar ou impedir a rutura dos folículos ovários, o que está associado a infertilidade reversível em algumas mulheres. No caso de mulheres que apresentem dificuldade em engravidar ou que estejam a fazer exames de infertilidade, deverá ser considerada a descontinuação de AINE, incluindo o ácido mefenâmico.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Uma vez que PONSTAN pode causar tonturas, cefaleias e alterações da acuidade, os doentes que tomam este medicamento devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas, se sentirem estes sintomas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A avaliação dos efeitos adversos baseou-se nas seguintes definições de frequência:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Pouco frequentes ($1/1000$, $< 1/100$)

Raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Muito raros ($< 1/10000$)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Frequentes – eosinofilia

Desconhecido – anemia hemolítica autoimune*, hematócrito diminuído, leucopenia, púrpura trombocitopénica, agranulocitose, pancitopenia, anemia aplásica e hipoplasia da medula óssea, inibição de agregação plaquetária

Doenças do sistema imunitário:

Desconhecido – anafilaxia

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Desconhecido – intolerância à glucose nos doentes diabéticos, hiponatremia, retenção de líquidos

Perturbações do foro psiquiátrico:

Desconhecido – nervosismo

Doenças do sistema nervoso:

Pouco frequentes – sonolência
Desconhecido – tonturas, cefaleias, visão turva, convulsões, insónia e meningite asséptica

Afeções oculares:

Desconhecido – irritação ocular, perda reversível da visão a cores

Afeções do ouvido e do labirinto:

Desconhecido – otalgia

Cardiopatias:

Desconhecido – insuficiência cardíaca, palpitações. Os dados dos ensaios clínicos e epidemiológicos sugerem que a administração de alguns AINE (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) (ver secção 4.4.).

Vasculopatias:

Desconhecido – hipotensão, hipertensão

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Desconhecido – asma, dispneia

Doenças gastrointestinais:

Frequentes – obstipação

Pouco frequentes – dor abdominal, diarreia, náuseas com ou sem vômitos

Desconhecido – anorexia, colite, dispepsia, enterocolite, estomatite aftosa, flatulência, hematemeses, melenas, úlcera gástrica com e sem hemorragia, pancreatite, esteatorreia, inflamação gastrointestinal, pirose, e, em particular nos idosos, hemorragia gastrointestinal, úlcera gastrointestinal e perfuração gastrointestinal, por vezes fatais (ver secção 4.4).

Afeções hepatobiliares:

Desconhecido – icterícia, hepatite, síndrome hepatorenal, hepatotoxicidade

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Desconhecido – angioedema, edema da laringe, dermatite exfoliativa, eritema multiforme, prurido, sudorese, urticária, erupção cutânea e edema facial. Reações bolhosas incluindo síndrome de *Stevens-Johnson* e necrólise epidérmica tóxica (muito raro)

Doenças renais e urinárias:

Desconhecido – insuficiência renal incluindo necrose papilar, hematúria e disúria, nefrite tubulointersticial, glomerulonefrite, síndrome nefrótica

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Desconhecido – edema

Exames complementares de diagnóstico:

Desconhecido – urobilinogénio na urina (falso-positivo), prova da função hepática anormal

* Relatórios associados a ≥ 12 meses de tratamento com ácido mefenâmico, sendo a anemia reversível com a interrupção da terapêutica.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: +351 21 798 73 97

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

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Após sobredosagem acidental, recomenda-se o esvaziamento gástrico imediato por indução de vômito ou lavagem gástrica, seguida da administração de carvão ativado. Recomenda-se monitorização e o suporte das funções vitais. A hemodiálise parece ser de pouca utilidade uma vez que o ácido mefenâmico e os seus metabolitos estão fortemente ligados às proteínas plasmáticas.

Há registos de convulsões, insuficiência renal aguda e coma, estado confusional, vertigens e alucinação com sobredosagens de ácido mefenâmico. Os sintomas de sobredosagem, que incluem cefaleias, náuseas, vômitos, dor epigástrica, desorientação e rouquidão devem ser tratados com medidas terapêuticas adequadas. Em alguns casos, a sobredosagem foi fatal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 9.1.1. Aparelho locomotor. Anti-inflamatórios não esteroides. Derivados do ácido antranílico, **código ATC: M01AG01**

Quimicamente, o ácido mefenâmico é um composto denominado ácido N-(2,3,-xilil)-antranílico. Trata-se de um fármaco analgésico, ativo por via oral.

Mecanismo de ação

O ácido mefenâmico é um agente não esteroide com atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética demonstrada em estudos efetuados em animais. Não é um narcótico. O ácido mefenâmico mostrou inibir a síntese das prostaglandinas e competir pela ligação aos recetores de prostaglandinas em modelos animais.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O ácido mefenâmico é rapidamente absorvido a partir do aparelho gastrointestinal. Após administração oral de 1 grama a adultos registaram-se níveis plasmáticos máximos de 10 µg/ml em 1 a 4 horas, com uma semivida de 2 horas. Após a administração de doses múltiplas, os níveis plasmáticos são proporcionais à dose, sem acumulação do fármaco. Um grama de ácido mefenâmico administrado 4 vezes por dia produz níveis plasmáticos máximos de 20 µg/ml no segundo dia de administração.

Distribuição

O ácido mefenâmico liga-se extensamente às proteínas plasmáticas.

Biotransformação

A biotransformação do ácido mefenâmico é predominantemente mediada via citocromo P450 CYP 2C9 no fígado. A administração de ácido mefenâmico em doentes que sejam, ou se suspeite serem, metabolizadores fracos CYP2C9 com base na história/experiência prévia com outros substratos CYP2C9, deve ser efetuada com precaução, uma vez que poderão ter níveis plasmáticos anormalmente elevados devido à redução da metabolização

Eliminação

Após uma dose oral única, 52 a 67% da dose foi recuperada na urina como fármaco inalterado ou sob a forma de um ou de dois metabolitos. O doseamento nas fezes recolhidas em 3 dias correspondeu a 20 a 25% da dose, principalmente na forma do metabolito II não conjugado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos ratos, aos quais foi administrada uma dose correspondente a 10 vezes a dose humana, observou-se diminuição da fertilidade, atraso no parto e redução da taxa de sobrevivência ao desmame. Não se observaram anomalias fetais neste estudo nem num outro realizado em cães com a administração de uma dose correspondente a 10 vezes a dose humana.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Lactose anidra
Estearato de magnésio

Cápsula:
Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Indigotina (E132)

Tinta de impressão preta

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC e folha de alumínio. Embalagens de 20 ou 60 cápsulas.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.
Lagoas Park, Edifício 10
2740-271 Porto Salvo

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

N.º de registo: 8122713 - 20 cápsulas, 250 mg, blisters de PVC e folha de alumínio.
N.º de registo: 8122721 - 60 cápsulas, 250 mg, blisters de PVC e folha de alumínio.

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

Data da primeira autorização: 20 julho 1965
Data da revisão: 10 outubro 1994
Data da última renovação: 18 dezembro 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

26-05-2014