

REAÇÕES ADVERSAS

Estas estão agrupadas de acordo com os sistemas orgânicos (listados na ordem de frequência).
Pele e tecidos subcutâneos Eventuais: Prurido, rash e sudorese aumentada; Raros: Eritema e dermatite; Muito raros: Urticária, edema angioneurótico, edema facial, eritema multiforme e casos isolados de síndrome de stevens-johnson e necrólise epidérmica tóxica.

Gastrointestinais Frequentes: Diarréia, náuseas e vômitos; Eventuais: Constipação, flatulência e gastrite; Muito raros: Dor abdominal, dispepsia, estomatite, melena, úlceras pépticas e perfuração ou hemorragia gastrointestinal que podem ser graves.

Hepatobiliar - Alterações dos parâmetros hepáticos (transaminases), geralmente transitórias e reversíveis. Casos isolados de hepatite aguda, falência hepática fulminante (algumas fatalidades foram relatadas), icterícia e colestase.

Sistema nervoso Eventuais: tonturas e vertigens; Raros: Ansiedade, nervosismo e pesadelo; Muito raros: cefaléia, sonolência e casos isolados de encefalopatia (Síndrome de Reye).

Sistemas visual e auditivo Raro: visão borrada; Muito raros: outros distúrbios visuais e vertigem.

Sistema cardiovascular Eventual: Hipertensão; Raros: Hemorragia, flutuação da pressão sanguínea e fogaços.

Renais Raros: disúria, hematúria e retenção urinária; Muito raros: Falência renal, oligúria e nefrite intersticial.

Sistema sanguíneo e linfático Raros: anemia e eosinofilia; Muito raro: Casos isolados de púrpura, pancitopenia e trombocitopenia.

Sistema imunológico Raros: Hipersensibilidade; Muito raros: Anafilaxia.

Sistema endócrino Raros: Hipercalemia.

Respiratórios: Casos isolados de reações anafiláticas como dispnéia, asma e broncoespasmo, principalmente em pacientes com histórico de alergia ao ácido acetilsalicílico e a outros AINES.

Distúrbios gerais - Eventuais: edema; Raros: mal-estar e astenia; Muito raros: Casos isolados de hipotermia.

POSOLOGIA

Recomenda-se o uso de nimesulida, assim como para todos os AINES, seja utilizado com a menor dose efetiva possível e com o menor tempo possível de duração do tratamento.

Adultos e crianças acima de 12 anos: aconselha-se administrar nimesulida suspensão oral após as refeições. **Gotas:** administrar 1 gota por Kg de peso, duas vezes ao dia, diretamente na boca da criança ou se preferir diluída em um pouco de água açucarada. Lembramos que cada gota contém 2,5mg de nimesulida.

Casos especiais - Pacientes com insuficiência da função renal: tem sido demonstrado que a nimesulida tem o mesmo perfil clínico em voluntários saudáveis e em pacientes com insuficiência renal moderada (clearance de creatina de 30 a 80mL/min). Nestes pacientes não há necessidade de ajuste da dose. Em casos de insuficiência renal grave o medicamento é contra-indicado.

SUPERDOSE

Poucos casos de superdose intencional foram relatados e sem sinais de intoxicação. Em caso de superdosagem com o produto deve ser iniciado o tratamento sintomático (lavagem gástrica, investigação e restauração do balanço hidroeletrólítico). Se houver comprometimento da função renal, poderá ser necessária a realização de uma hemodiálise.

PACIENTES IDOSOS

Pacientes com mais de 65 anos podem ser tratados com a menor dose efetiva, 100mg duas vezes ao dia.

Registro M.S. nº 1.0465.0378

Farm. Responsável: Dr. Marco Aurélio Limirio G. Filho - CRF-GO nº 3.524

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: **VIDE CARTUCHO**

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Prezado Cliente:

Você acaba de receber um produto **Neo Química**.

Em caso de alguma dúvida quanto ao produto, lote, data de fabricação, ligue para nosso SAC - Serviço de Atendimento ao Consumidor.



Laboratório Neo Química Com. e Ind. Ltda.

VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020

www.neoquimica.com.br

433 - 00303



C.N.P.J.: 29.785.870/0001-03 - Indústria Brasileira 3002518 - 11/2006

nimesulida

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1.999



FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÕES

Suspensão oral 50mg/mL: Embalagens contendo 1 e 50* frascos de 15mL.

*Embalagem Hospitalar

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (Crianças acima de 12 anos)

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém

nimesulida.....50mg

veículo q.s.p.....1mL

(ácido cítrico, metilparabeno, propilparabeno, citrato de sódio, essências de baunilha e morango, goma xantana, sacarina sódica, sorbitol, álcool etílico, ciclamato de sódio e água purificada).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

- **Ação esperada do medicamento:** a nimesulida apresenta propriedades antiinflamatórias, analgésicas e antipiréticas.

- **Cuidados de armazenamento:** conservar em temperatura ambiente entre 15° e 30° C. Proteger da luz. Manter o medicamento em sua embalagem original.

- **Prazo de validade: 24 MESES.** Não use medicamento com prazo de validade vencido. Além de não obter o efeito desejado as substâncias podem estar alteradas e causar prejuízo para sua saúde.

- **Gravidez e Lactação:** "Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término, e se está amamentando". "Não é recomendado para gestantes e mulheres em fase de amamentação".

- **Cuidados de administração:** "Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento". Recomenda-se tomar nimesulida depois das refeições.

- **Interrupção do tratamento:** "Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico". Somente o médico poderá avaliar a evolução do tratamento e decidir quando e como este poderá ser interrompido.

- **Reações adversas:** "Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, tais como: dor de cabeça, sonolência, tontura, urticária, coceira, icterícia, perda de apetite, dor de estômago, enjôo, vômitos, diarréia, diminuição do volume urinário, urina escura, diminuição da temperatura do corpo, asma entre outras. Podem ocorrer reações alérgicas. Ocorreram casos isolados de Síndrome de Stevens-johnson e de hepatite aguda fulminante".

- **"TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS"**.

- **Ingestão concomitante com outras substâncias:** nimesulida deve ser tomado após as refeições. Não se aconselha o uso de nimesulida com alimentos que provoquem irritação gástrica, como: abacaxi, laranja, limão, café e etc. Não é aconselhável o uso de medicamentos que provoquem irritação gástrica durante o tratamento com nimesulida. Medicamentos que podem interagir com nimesulida: fenofibrato, ácido salicílico, ácido valproico, tolbutamida, ácido acetilsalicílico, metotrexato, varfarina, fenitoina, lítio e probenecida. Não se deve fazer o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento com nimesulida. Em caso de dúvida consulte seu médico.

- **Contra-indicações:** A nimesulida é contra-indicada a pacientes com hipersensibilidade a quaisquer componentes da fórmula. Este medicamento não deve ser utilizado por: pacientes que tenham alergia ao ácido acetilsalicílico ou a outros antiinflamatórios (informe seu médico caso você tenha alergia a algum produto); pacientes com úlcera péptica (no estômago ou duodeno) em fase ativa, ulcerações recorrentes com hemorragia no trato gastrointestinal; pacientes com distúrbios graves de coagulação; pacientes com insuficiência cardíaca grave; pacientes com disfunção renal grave; pacientes com disfunção hepática; crianças menores de 12 anos. Também é contra-indicada na gravidez e lactação.

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

- **"NÃO TOME MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE"**.

- **Precauções e advertências:** Nimesulida deve ser usado com atenção em pacientes com história de ulceração péptica, inflamações intestinais ou distúrbios hepáticos. Pacientes idosos são particularmente sensíveis as reações adversas dos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). O uso prolongado de AINEs em idosos não é recomendado. Se a terapia prolongada com nimesulida for necessária, os pacientes devem ser regularmente monitorados. Se os AINEs interferirem na função plaquetária, eles devem ser usados com cuidado em pacientes com problema de coagulação, como por exemplo, hemofilia e predisposição a sangramento. Com relação ao uso de nimesulida em crianças, foram relatadas algumas reações severas, incluindo casos muito raros compatíveis com Síndrome de Reye. Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja utilizando, antes do início, ou durante o tratamento. Não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação. Em caso de ingestão excessiva do produto, entre em contato com o seu médico, ou procure um pronto-socorro, informando a quantidade ingerida, horário de ingestão e os sintomas.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

A nimesulida age por um modo de ação único e sua atividade antiinflamatória envolve vários mecanismos. *In vitro* e *in vivo* a nimesulida preferencialmente inibe a enzima COX-2, a qual é liberada durante a inflamação, com mínima atividade sobre a COX-1, a qual atua na manutenção da mucosa gástrica, além disso, foi demonstrado que a nimesulida possui muitas outras propriedades bioquímicas que provavelmente são responsáveis pelas suas propriedades clínicas. estas incluem: inibição da fosfodiesterase tipo IV, redução da formação do ânion superóxido (O₂), "scavenging" do ácido hipoclorídrico, inibição de proteinases (elastase, colagenase), prevenção da inativação do inibidor da alfa-1-protease, inibição da liberação de histamina dos basófilos e mastócitos humanos e inibição da atividade da histamina. A nimesulida é bem absorvida quando administrada via oral. Após uma única dose de 100mg de nimesulida um pico de concentração plasmática de 3 a 4mg/L é alcançado em adultos após 2 a 3 horas. AUC=20 35mg por L/h.

Nenhuma diferença estatística significante tem sido encontrada entre estes números e aqueles vistos após a administração de 100mg duas vezes ao dia por 7 dias. Mais de 97,5% se liga às proteínas plasmáticas.

A formulação pediátrica, suspensão a 1%, obteve resultado como bioequivalente aos grânulos de 100mg para adultos.

Os parâmetros farmacocinéticos descritos para crianças podem ser comparados com aqueles encontrados após a administração oral de nimesulida 100mg para adultos. Em crianças, os valores de C_{max} (3,46mg/L±1,46) e t_{max} (1,93h±0,83) foram similares aos valores correspondentes observados após a administração oral de 100mg dose única em adultos saudios C_{max}=2,86 a 6,50mg/L; t_{max}=1,22 a 2,75h e a AUC (18,43mg/L/h), estava dentro da faixa de valores reportados para adultos (14,65 a 54,09mg/L/h) ao passo que o clearance plasmático total sistêmico foi maior (138,50mL/h/Kg em crianças, 31,02 a 106,16mL/h/Kg). O volume de distribuição também foi ligeiramente superior em crianças (0,41L/Kg) do que em adultos (0,18 a 0,39L/Kg). Valores maiores de CL/F (clearance do fármaco) e Vd/F (volume de distribuição do fármaco) em crianças podem ser causados por um valor maior de nimesulida, como resultado da menor concentração plasmática de albumina em crianças do que em adultos. A meia-vida terminal (t_{1/2b}) de nimesulida foi de 2,36 horas em crianças e de 1,80 a 4,73 horas em adultos. A nimesulida é metabolizada no fígado e o seu metabólito principal, a hidroxinimesulida, também é farmacologicamente ativo. O intervalo para aparecimento deste metabólito na circulação é curto (cerca de 0,8 horas) mas a sua constante de formação não é alta e é consideravelmente menor que a constante de absorção da nimesulida. A hidroxinimesulida é o único metabólito encontrado no plasma, apresentando-se quase que completamente conjugado. A T_{1/2} é de 3,2 a 6 horas.

O grau de biotransformação da nimesulida em seu metabólito principal, isto é, o derivado parahidroxil (M1), o qual também é farmacologicamente ativo, em crianças é similar ao de adultos. Para M1, a C_{max} (1,34mg/L) e AUC (11,60mg/L/h) em crianças foram dentro da faixa observada em adultos (C_{max} 0,96 a 1,57mg/L; AUC 10,90 a 17,96mg/L/h). A meia-vida terminal (t_{1/2b}) de M1 foi 4,18 horas em crianças e 2,89 a 8,71 horas em adultos.

A nimesulida é excretada principalmente na urina (aproximadamente 50% da dose administrada). Apenas 1 a 3% é excretado como composto inalterado. A hidroxinimesulida é encontrada apenas como um derivado glicuronato. Cerca de 29% da dose é excretada nas fezes após o metabolismo.

O perfil cinético da nimesulida não teve alteração em idosos após doses agudas e repetidas. Na insuficiência renal moderada (clearance de creatina de 30 a 80mL/min), os níveis de pico plasmáticos de nimesulida e seu principal metabólito não são maiores que dos voluntários saudios. A administração repetida não causou acúmulo. A nimesulida é contra-indicada para pacientes com insuficiência hepática devido ao risco de acumulação.

Os dados pré-clínicos revelam que não há riscos especiais para humanos baseados nos estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose múltipla, genotoxicidade e potencial carcinogênico. Em estudos de toxicidade de dose múltipla, a nimesulida mostrou toxicidade gastrointestinal, renal e hepática. Em ratos, não foram encontrados sinais de potencial teratogênico ou embriotóxico com a nimesulida em estudos de embriotoxicidade com doses não-tóxicas maternas. Em coelhos, leve aumento da perda pós-implantação e leve aumento da incidência de dilatação do ventrículo cerebral foram observados com níveis de dose marginalmente tóxicos em fêmeas. Entretanto, nenhuma relação dose-resposta entre o fármaco e tipos individuais de malformações foi observada. Foram relatados poucos casos clínicos de superdosagem intencional sem sinais de intoxicações.

INDICAÇÕES

Nimesulida é um antiinflamatório não-esteroidal (AINE) com propriedades analgésica, antiinflamatória e antipirética.

CONTRAINDICAÇÕES

NIMESULIDA NÃO DEVE SER UTILIZADA POR CRIANÇAS MENORES DE 12 ANOS, POR MULHERES GRÁVIDAS, PACIENTES QUE TENHAM HISTÓRICO DE HIPERSENSIBILIDADE (BRONCOESPASMO, RINITE, URTICÁRIA) A DROGA OU A OUTROS FÁRMACOS NÃO-ESTEROIDAIIS. TAMBÉM É CONTRA-INDICADO A PACIENTES COM ÚLCERA PÉPTICA EM FASE ATIVA, HEMORRAGIA GASTRINTESTINAL, DISTÚRBIOS DE COAGULAÇÃO, DISFUNÇÃO RENAL E HAPÁTICA E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA GRAVE.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Estudos em coelhos sugerem uma embriotoxicidade potencial, enquanto nenhum efeito foi observado em ratos e camundongos. O uso de antiinflamatórios não-esteroidais até o final da

gravidez está associado a uma incidência maior de distócia, hipertensão pulmonar, oligúria, oligoâmnio, aumento do risco de sangramento, atonia uterina e edema periférico. Os AINES também estão associados à indução do fechamento do ducto arterioso. Além disso, casos isolados de insuficiência renal em recém-nascidos de mães tratadas com nimesulida durante a gravidez tem sido relatados. Portanto a nimesulida não deve ser administrada durante a gravidez ou em mulheres que estejam amamentando.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Pacientes tratados com antiinflamatórios não-esteroidais durante longo período de tempo devem ficar sob supervisão médica regular para monitoramento dos efeitos adversos. Os efeitos adversos podem ser reduzidos utilizando-se a menor dose eficaz durante o menor período possível.

A administração concomitante de drogas hepatotóxicas conhecidas e abuso de álcool, devem ser evitados durante o tratamento com nimesulida, uma vez que podem aumentar o risco de reações hepáticas.

Pacientes que apresentaram testes de função hepática anormais devem descontinuar o tratamento. Estes pacientes não devem reiniciar o tratamento com a nimesulida. Reações adversas hepáticas relacionadas à droga foram relatadas após períodos de tratamento inferiores a um mês.

Assim como outros AINES, sangramento gastrointestinal ou ulceração/perfuração podem ocorrer a qualquer tempo durante o tratamento com ou sem sintomas de advertência ou história prévia de eventos gastrointestinais.

Em pacientes com insuficiência renal ou cardíaca, cuidado é requerido, pois o uso de AINES pode resultar em deterioração da função renal. A avaliação da função renal deve ser feita antes do início da terapia e depois regularmente. No caso de deterioração, o tratamento deve ser descontinuado.

Pacientes idosos são particularmente sensíveis às reações adversas dos AINES. O uso prolongado de AINES em idosos não é recomendado. Se a terapia prolongada for necessária, os pacientes devem ser regularmente monitorados. Só febre, isoladamente, não é indicação para uso de nimesulida.

Como os AINES podem interferir na função plaquetária, eles devem ser usados com cuidado em pacientes com hemorragia intracraniana e alterações da coagulação, como por exemplo, hemofilia e predisposição a sangramento. O tratamento deve ser revisito a intervalos regulares e descontinuado se nenhum benefício foi observado.

Com relação ao uso de nimesulida em crianças, foram relatadas algumas reações graves, incluindo raras casos compatíveis com Síndrome de Reye.

Como os outros antiinflamatórios não-esteroidais, a nimesulida deve ser usada com cuidado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, prejuízo da função renal ou depleção de volume extracelular, que são altamente suscetíveis a uma redução no fluxo sanguíneo renal.

Pacientes com clearance de creatina de 30-80mL/mi, não há necessidade de ajuste de dose. Em caso de disfunção renal grave o medicamento é contra-indicado.

Em pacientes com história de perturbações oculares devido a outros AINES, o tratamento deve ser suspenso e realizado exames oftalmológicos caso ocorram distúrbios visuais durante o uso da nimesulida.

Pacientes com asma toleram bem a nimesulida, mas a possibilidade de precipitação de broncoespasmo não pode ser inteiramente excluída.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A potencial interação com glibenclamida, teofilina, varfarina, digoxina, cimetidina e uma preparação antiácida (ou seja, uma combinação de hidróxido de magnésio e alumínio) foram estudadas *in vivo*. Nenhuma interação clínica significante foi observada. A nimesulida pode antagonizar os efeitos dos diuréticos e em particular bloquear o aumento da atividade da renina plasmática induzida pela furosemida. A análise farmacocinética da concentração de nimesulida em pacientes sob terapia concomitante com um diurético (furosemida) mostrou que existe uma diferença menor neste volume de distribuição, mas não há evidências clínicas disto. A co-administração da nimesulida e furosemida resulta em uma diminuição (de cerca de 20%) da área sob a curva da concentração plasmática versus tempo (AUC) e excreção acumulativa de furosemida, sem afetar seu clearance renal. O uso concomitante de furosemida e nimesulida requer cautela em pacientes renais ou cardíacos suscetíveis. A administração concomitante de nimesulida com anticoagulantes (varfarina) ou ácido acetilsalicílico pode causar efeitos Aditivos. Da mesma forma a administração com outros AINES pode levar a um Aumento dos efeitos adversos gastrointestinais.

A administração concomitante de nimesulida com salicilatos ou tolbutamida pode afetar os níveis séricos da nimesulida e portanto sua resposta terapêutica. Os medicamentos AINES têm sido reportados por reduzir o clearance do lítio, resultando em níveis plasmáticos elevados e toxicidade ao lítio. Pode haver potencialização da ação da fenitoína. Embora não tenham sido relatados especificamente com a nimesulida, foram documentadas interações entre antiinflamatórios não-esteroidais e lítio, metotrexato, probenidina e nimesulida. Portanto, recomenda-se cuidado na administração concomitante de nimesulida com qualquer uma destas drogas, devido ao aumento do risco de hemorragias gastrointestinais.

Devido ao seu efeito sobre as prostaglandinas renais, os inibidores da prostaglandina-sintetase como a nimesulida podem aumentar a nefrotoxicidade das ciclosporinas.