

NISOFLAN

Geolab Indústria Farmacêutica S/A

Comprimido

100mg



MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

Nisoflan

nimesulida

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Comprimido de 100mg: Embalagem contendo 480 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

nimesulida.....100mg

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, amido, croscarmelose sódica, benzoato de sódio, estearato de magnésio e água purificada.

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de uma variedade de condições que requeiram atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo duplo-cego comparativo avaliou a eficácia e a tolerabilidade da nimesulida comparativamente ao naproxeno em pacientes com dor pós-cirúrgica oral. Foram avaliados 64 pacientes, 32 em cada grupo de tratamento, que receberam nimesulida um comprimido (100mg) a cada 12 horas, ou naproxeno um comprimido (250mg) a cada 12 horas. A intensidade da dor foi avaliada após a administração de um dos medicamentos em ½, 1, 2, 3 e 4 horas, no segundo e terceiro dia de tratamento. A tolerabilidade de ambos os fármacos foi excelente e ambos também promoveram acentuada regressão da dor, sendo que no grupo do nimesulida houve regressão mais rápida da dor já dentro da primeira hora de tratamento.

O estudo investigou os efeitos analgésicos da nimesulida e do celecoxibe em pacientes com osteoartrite de joelho. 44 pacientes foram incluídos e randomizados para o grupo de nimesulida (100mg duas vezes ao dia) ou celecoxibe (200mg uma vez ao dia) por 2 semanas, 20 dos quais apresentavam derrame articular. A intensidade da dor foi avaliada e em pacientes com derrame articular, algumas substâncias do líquido sinovial foram analisadas. Os efeitos da nimesulida foram mais marcantes que do celecoxibe, com evidência de início mais rápido de ação analgésica. A nimesulida reduziu significativamente as concentrações de substância P e interleucina-6 no líquido sinovial. O celecoxibe não mudou estas concentrações e significativamente reduziu os níveis de interleucina-6 apenas no dia 14. Ambas as drogas foram bem toleradas. O estudo forneceu evidência que a nimesulida é um agente efetivo para o tratamento sintomático da osteoartrite.

Dois estudos em animais foram realizados com administração intraperitoneal de nimesulida, diclofenaco, celecoxibe e rofecoxibe para tratar dor inflamatória. No primeiro estudo, a nimesulida inibiu o desenvolvimento de hiperalgia térmica da pata induzida pela injeção de formalina na cauda, enquanto o diclofenaco ou celecoxibe parcialmente reduziram a hiperalgia, e o rofecoxibe não foi efetivo. No segundo estudo, a nimesulida e o diclofenaco foram significativamente mais efetivos que o celecoxibe e rofecoxibe na redução de hiperalgia mecânica da pata. A atividade anti-hiperálgica destas drogas foram também investigadas em pacientes com artrite reumatoide. Após uma dose única oral, todas as drogas reduziram a hiperalgia inflamatória. No entanto, somente a nimesulida foi efetiva 15 minutos após o tratamento. Adicionalmente, a nimesulida (100mg) foi significativamente mais efetiva que o rofecoxibe (25mg). A nimesulida parece ser particularmente efetiva e de ação rápida contra a dor inflamatória.

Foram incluídos 60 pacientes em um estudo randomizado simples-cego para comparar a eficácia e tolerabilidade de nimesulida comprimido 200mg/dia e flurbiprofeno 300mg/dia por 7 dias, no tratamento de inflamação aguda não infecciosa do trato respiratório superior. Ambas as drogas mostraram a mesma eficácia em reduzir a congestão da mucosa, vermelhidão local, febre e dor de garganta. O tratamento com nimesulida deu origem a um menor número de eventos adversos, e menos severos, do que o tratamento com flurbiprofeno.

A nimesulida modifica o estado doloroso da contração uterina para contrações cíclicas indolores em pacientes com dismenorreia. Com uma única dose oral de 100mg, a nimesulida é distribuída nos tecidos genitais femininos (fundo e cérvix uterinos e ovários). Duas doses orais de 100mg de nimesulida administradas em mulheres com dismenorreia em um estudo duplo-cego controlado por placebo, *cross-over*, reduziu os níveis de prostaglandina $F_{2\alpha}$ no sangue menstrual.

O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia e tolerabilidade, no tratamento de afecções traumáticas do aparelho locomotor, de três anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs): nimesulida, o primeiro AINE inibidor seletivo da enzima ciclooxigenase – 2 (COX-2) disponível, e dois agentes clássicos não seletivos, diclofenaco e aceclofenaco. Em três visitas clínicas e após sete dias de tratamento em que randomicamente 19 pacientes receberam nimesulida 100mg 2x/dia, 19 receberam aceclofenaco 100mg 2x/dia e 21 receberam diclofenaco 50mg 3x/dia, a eficácia foi avaliada clinicamente segundo a intensidade dos sinais e sintomas e pela avaliação global do pesquisador ao final do estudo, e a tolerabilidade pela ocorrência ou não de eventos adversos bem como pela avaliação global ao término do estudo. Quanto à eficácia, o resultado obtido pelo grupo tratado com nimesulida foi significativamente melhor considerando-se os parâmetros dor à movimentação, limitação de movimentos, sensibilidade local e intensidade da dor. Também quanto à tolerabilidade, tanto o índice de ocorrência de reações adversas como a avaliação final global foram significativamente melhores para o grupo nimesulida. A seletividade de nimesulida sobre a COX-2 contribui para sua eficácia, assim como reflete seu perfil de segurança, ao contrário do aceclofenaco e diclofenaco, que não têm esse grau de seletividade sobre a COX-2. Portanto, nimesulida pode ser considerado um anti-inflamatório e analgésico de primeira escolha no tratamento de afecções traumáticas do aparelho locomotor.

Foram incluídos 67 pacientes em um estudo duplo-cego, randomizado, *cross-over*, de síndrome de dismenorreia primária, em uma sequência alternada de nimesulida *versus* placebo. As drogas foram dadas por 3 ciclos menstruais subsequentes com uma duração média de 6,5 dias aproximadamente em cada ciclo. 55 pacientes completaram o tratamento. A nimesulida provou atividade e mais efetividade que o placebo na prevenção e/ou alívio do padrão sintomático. A tolerabilidade se mostrou satisfatória uma vez que somente duas pacientes reclamaram de epigastralgia leve.

Em um estudo duplo-cego, paralelo de 4 dias com 51 pacientes, os efeitos anti-inflamatórios, antiexudativos e antipiréticos da nimesulida foram comparados com placebo em pacientes com inflamação aguda do trato respiratório superior. Os pacientes

que receberam nimesulida mostraram melhora nos sinais e sintomas avaliados: inchaço tonsilar, rouquidão, dor de garganta, dor de cabeça e artralgia. Uma diferença estatisticamente significativa entre a nimesulida e o placebo foi evidente para todos os parâmetros. Não houve efeitos adversos associados com a nimesulida.

Em inúmeros estudos comparativos, a nimesulida mostrou ser mais efetiva que o piroxicam (em osteoartrite), paracetamol (em inflamação do trato respiratório superior), benzidamina ou naproxeno (em doença otorrinolaringológica), fenilprenazona (em laringotraqueites/bronquite, inflamação respiratória e doença otorrinolaringológica), serrapeptase (em dor pós-operatória ou dental, trauma e flebite), cetoprofeno (em dor pós-operatória) e ácido mefenâmico (em dismenorreia). Adicionalmente a eficácia de nimesulida tem sido comparável com a da aspirina, com ou sem vitamina C, e ácido mefenâmico (em infecção do trato respiratório), ibuprofeno (em doença de tecido mole), naproxeno (em inflamação do trato respiratório, dismenorreia e estados de dor pós-operatória), suprofeno e paracetamol (em estados de dor pós-operatória), benzidamina (em inflamação do trato genitourinário) e dipirona, paracetamol ou diclofenaco (em febre).

Uma comparação duplo-cega, multicêntrica de nimesulida e diclofenaco em 122 pacientes com ombro agudo e uma meta-análise de vários estudos com nimesulida foram conduzidos. No final do dia 14 do estudo, a nimesulida foi pelo menos tão efetiva quanto o diclofenaco. A tolerabilidade global foi julgada pelos investigadores como boa/muito boa em 96,8% do grupo de nimesulida em comparação com 72,9% do grupo diclofenaco. O julgamento dos pacientes foi de 96,8 e 78% respectivamente. Ambas as diferenças foram estatisticamente significativas. A meta-análise demonstrou que a nimesulida administrada por 2 semanas é de longe mais eficaz que o placebo no tratamento da osteoartrite, e é pelo menos comparável a outros AINEs. A razão risco-benefício para nimesulida foi melhor em todos os estudos uma vez que 100mg de nimesulida 2 vezes ao dia foi como igual ao placebo na questão de segurança e tolerabilidade, especialmente considerando eventos adversos gastrintestinais.

Referências bibliográficas:

- Arbex, ST et al. Avaliação comparativa do nimesulide versus naproxeno no tratamento da dor pós-cirurgia oral. Rev Bras Odontol; 49(1): 15-8, 1992
- Bianchi M, et al. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. Int J Clin Pract, 61 (8): 1270-7, 2007
- Bianchi M, Brogгинi M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: Studies in rats and humans. Int J Clin Pract Suppl; (128): 11-9, 2002
- Cadeddu L. et al. Comparison of nimesulide and flurbiprofen in the treatment of non-infectious acute inflammation of the upper respiratory tract. J Int Med Res; 16(6): 466-73, 1988
- Pulkkinen M. Nimesulide in Dysmenorrhoea. Drugs 46 (Suppl. 1): 129-133, 1993.
- Marczyk LR. Estudo randomizado do nimesulide, aceclofenaco e diclofenaco no tratamento de afecções traumáticas do aparelho locomotor. Acta ortop. bras; 5(3): 103-9, 1997
- Moggian G et al. A new pharmacologic treatment of primary dysmenorrhea. Clin. Ter. 117(6): 481-492, 1986.
- Nouri ME. Nimesulide for treatment of acute inflammation of the upper respiratory tract. Clin Ther; 6(2): 142-50, 1984
- Ward A et al. Nimesulide. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in inflammation and pain states. Drugs 36 (6):732-53, 1988.
- Wober W. Comparative efficacy and safety of nimesulide and diclofenac in patients with acute shoulder, and a meta-analysis of controlled studies with nimesulide. Rheumatology (Oxford); 38 Suppl 1: 33-8, 1999.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

A nimesulida (4'-nitro-2'-fenoximetanosulfonilida) é um fármaco anti-inflamatório não esteroide (AINE) que pertence à classe das sulfonilidas com efeitos anti-inflamatório, antipirético e analgésico.

A nimesulida possui atividade anti-inflamatória mais potente do que o ácido acetilsalicílico, a fenilbutazona e a indometacina; possui atividade antipirética tão eficaz quanto a do diclofenaco e da dipirona, e potencialmente superior à do acetaminofeno.

A nimesulida possui modo de ação único e sua atividade anti-inflamatória envolve vários mecanismos. A nimesulida é um inibidor seletivo da enzima da síntese de prostaglandina, a cicloxigenase. *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 (O_2^-), "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.

Dados pré-clínicos:

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 e malformações esqueléticas foram observadas 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.

Propriedades Farmacocinéticas:

A nimesulida é bem absorvida quando administrada via oral. Após uma única dose de 100mg de nimesulida, administrada a voluntários adultos saudáveis, um pico de concentração plasmática de 3 a 4mg/L é alcançado em adultos após 2 a 3 horas. $AUC=20 - 35mg/IL.h$.

Um pico de concentração plasmática de 2,86 a 6,5mg/L é alcançado após 1,22 a 2,75 horas. $AUC= 14,65 a 54,09mg/l.h$.

Nenhuma diferença estatística significativa 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 ligam às proteínas plasmáticas.

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} ($3,46mg/l \pm 1,46$) e t_{max} ($1,93 h \pm 0,83$) foram similares aos valores correspondentes observados após a administração oral de 100mg dose única em adultos sadios $C_{max}= 2,86 a 6,50 mg/l$; $t_{max}= 1,22 a 2,75h$ 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 ($0,41 l/kg$) do que em adultos ($0,18 a 0,39 l/kg$). 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 f_u de nimesulida, como resultado da menor concentração plasmática de albumina em crianças do que em adultos. A meia-vida terminal ($t_{1/2\beta}$) de nimesulida foi de 2,36 horas em crianças e 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 parahidroxi (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 1,57 mg/l; AUC 10,90 a 17,96mg/l.h). A meia-vida terminal ($t_{1/2\beta}$) 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.

Menos que 0,1% é excretado como composto inalterado. A hidroxinimesulida é encontrada apenas como um derivado glicuronato. De 17,9% a 36,2% 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 creatinina de 30 a 80mL/min), os níveis de pico plasmáticos de nimesulida e seu principal metabólito não são maiores que dos voluntários saudáveis. A administração repetida não causou acúmulo. A nimesulida é contraindicada para pacientes com insuficiência hepática devido ao risco de acumulação.

O tempo médio estimado para início da ação terapêutica após a administração de nimesulida é de 15 minutos para alívio da dor. A resposta inicial para a febre acontece cerca de 1 a 2 horas após o uso do medicamento e dura aproximadamente 6 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes que tenham alergia à nimesulida ou a qualquer outro componente do medicamento; histórico de reações de hipersensibilidade (exemplo: broncoespasmo, rinite, urticária e angioedema) ao ácido acetilsalicílico ou a outros anti-inflamatórios não esteroidais; histórico de reações hepáticas ao produto; pacientes com úlcera péptica em fase ativa, ulcerações recorrentes ou com hemorragia no trato gastrointestinal; pacientes com distúrbios de coagulação graves; pacientes com insuficiência cardíaca grave; pacientes com insuficiência renal e/ou hepática.

Este medicamento é contra indicado para menores de 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

As drogas anti-inflamatórias não esteroidais podem mascarar a febre relacionada a uma infecção bacteriana subjacente.

O tratamento deve ser revisto a intervalos regulares e descontinuado se nenhum benefício for observado.

Durante a terapia com nimesulida, os pacientes devem ser advertidos para se abster de outros analgésicos. O uso concomitante de outros anti-inflamatórios não esteroidais durante a terapia com nimesulida não é recomendado.

A administração concomitante com 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.

Populações especiais

Uso em pacientes com distúrbios hepáticos

Raramente nimesulida tem sido associado com reações hepáticas sérias, incluindo casos fatais muito raros.

Pacientes que apresentaram sintomas compatíveis com dano hepático durante o tratamento com nimesulida (por exemplo, anorexia, náusea, vômitos, dor abdominal, fadiga, urina escura ou icterícia) devem ser cuidadosamente monitorados.

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. Dano hepático, reversível na maioria dos casos, foi verificado após curta exposição ao medicamento.

Uso em pacientes com distúrbios de coagulação

Como AINEs podem interferir na agregação plaquetária, estes devem ser utilizados com cautela em pacientes com diátese hemorrágica, hemorragia intracraniana e alterações da coagulação, como por exemplo, hemofilia e predisposição a sangramento. Contudo, **Nisoflan** não é um substituto do ácido acetilsalicílico para profilaxia cardiovascular.

Uso em pacientes com distúrbios gastrintestinais

Em raras situações, nas quais ulcerações ou sangramentos gastrintestinais ocorrem em pacientes tratados com nimesulida, o medicamento deve ser suspenso. Assim como com outros AINEs, sangramento gastrintestinal ou ulceração/perfuração podem ocorrer a qualquer tempo durante o tratamento, com ou sem sintomas de advertência ou história prévia de eventos gastrintestinais. Caso ocorra sangramento gastrintestinal ou ulceração, o tratamento deverá ser descontinuado.

A nimesulida deverá ser utilizada com precaução em pacientes com distúrbios gastrintestinais, incluindo histórico de úlcera péptica, de hemorragia gastrintestinal, colite ulcerativa ou doença de Crohn.

Uso em pacientes com insuficiência renal ou cardíaca

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.

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

Por ser a eliminação do fármaco predominantemente renal, o produto deve ser administrado com cuidado em pacientes com prejuízo da função hepática ou renal.

Em pacientes com *clearance* de creatinina de 30-80mL/min, não há necessidade de ajuste de dose. Em caso de disfunção renal grave o medicamento é contraindicado.

Uso em idosos

Pacientes idosos são particularmente sensíveis às reações adversas dos AINEs, incluindo hemorragia e perfuração gastrintestinal, dano das funções renal, cardíaca e hepática. Pacientes com mais de 65 anos podem ser tratados com a menor dose efetiva, 100mg duas vezes ao dia. Não existem estudos que avaliem comparativamente a farmacocinética da nimesulida em idosos e indivíduos jovens.

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 **Nisoflan**.

Uso em crianças e adolescentes

A nimesulida não deve ser utilizada por crianças menores de 12 anos.

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

Adolescentes não devem ser tratados com medicamentos que contenham nimesulida caso estejam presentes sintomas de infecção viral, pois a nimesulida pode estar associada com a Síndrome de Reye em alguns pacientes.

Uso em pacientes com distúrbios oculares

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

Uso em pacientes com asma

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

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:

A nimesulida tem pouco ou nenhum efeito sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Gravidez e lactação:

Não há nenhum dado adequado de uso do medicamento em mulheres grávidas. Dessa forma, o risco potencial em humanos é desconhecido, portanto, para a prescrição de **Nisoflan** deve ser avaliado os benefícios previstos para a mãe, contra os possíveis riscos para o embrião ou feto.

O uso de **Nisoflan** não é recomendado em mulheres tentando engravidar. Em mulheres que têm dificuldades para engravidar ou que estão sob investigação de infertilidade, a retirada do medicamento deve ser considerada.

Não está estabelecido se a nimesulida é excretada no leite humano. **Nisoflan** é contraindicado durante a amamentação.

Categoria de risco na gravidez: C.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nisoflan não deve ser administrado concomitantemente com drogas potencialmente hepatotóxicas. Deve-se ter cuidado com pacientes que apresentem anormalidades hepáticas, particularmente se houver intenção de administrar nimesulida em combinação com outras drogas potencialmente hepatotóxicas.

Durante o tratamento com **Nisoflan**, os pacientes devem evitar usar outros anti-inflamatórios não esteroidais, pois há risco de somação de efeitos, incluindo efeitos adversos.

Medicamento-medicamento:

Gravidade: Maior

Efeito da interação: É necessário cautela se **Nisoflan** for utilizado antes ou após 24 horas de tratamento com metotrexato, pois, o nível sérico do metotrexato pode aumentar, aumentando sua toxicidade, risco de leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidade, ulceração de mucosa.

Medicamento: metotrexato.

Efeito da interação: Toxicidade pelo pemetrexede, risco mielossupressão, nefrotoxicidade e toxicidade gastrointestinal.

Medicamento: pemetrexede.

Efeito da interação: Aumento do risco de sangramento.

Medicamentos: apixabana, ardeparina, acebutalol, certoparina, citalopram, clopidogrel, clovoxamina, dalteparina, danaparoide, desirudina, duloxetina, enoxaparina, eptifabatida, escitalopram, femoxetina, flesinoxan, fluoxetina, ginko biloba, heparina, levomilnacipram, milnacipram, nadroprarina, nefazodona, parnaparina, paroxetina, pentosano polissulfato de sódio, pentoxifilina, prasugrel, proteína C, reviparina, rivaroxabana, ticlopidina, tinzaparina, venlafaxina, vilazodona, vortioxetina, zimeldina.

Efeito da interação: Aumento do risco de sangramento gastrointestinal.

Medicamento: Abciximab, argatrobana, bivalirrudina, cilostazol, dipiridamol, fondaparinux, lepirudina, tirofiban.

Efeito da interação: Aumento do risco de nefrotoxicidade da ciclosporina.

Medicamento: ciclosporina.

Efeito da interação: Lesões gastrointestinais severas.

Medicamento: beta glucanas.

Efeito da interação: Aumento do risco de ocorrência de eventos gastrointestinais (ex: hemorragia intestinal, anorexia, náuseas, diarreia).

Medicamento: gossipol.

Efeito da interação: Potencialização dos efeitos dos anti-inflamatórios (ex: aumento do risco de sangramento, alterações renais e alterações gástricas).

Medicamento: extrato de Feverfew.

Efeito da interação: Aumento da exposição ao pralatrexato.

Medicamento: pralatrexato.

Efeito da interação: Falência renal aguda.

Medicamento: tacrolimus.

Gravidade: Moderada.

Efeito da interação: Devido aos efeitos nas prostaglandinas renais, os inibidores da prostaglandina sintetase, como **Nisoflan**, devem aumentar a nefrotoxicidade das ciclosporinas.

Medicamento: ciclosporina.

Efeito da interação: A nimesulida pode diminuir os efeitos diuréticos e anti-hipertensivos.

Medicamentos: furosemida, azosemida, bemetizida, bendroflumetiazida, benzotiazida, bumetanida, butiazida, clorotiazida, clortalidona, clopamida, ciclopentiazida, ácido etacrínico, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, meticlotiazida, metolazona, piretanida, politiazida, tosemida, triclormetiazida, xipamida.

Efeito da interação: Diminuição do efeito anti-hipertensivo.

Medicamentos: acebutalol, alacepril, alprenolol, anlodipina, arotinolol, atenolol, azilsartana, bufenolol, benazepril, bepridil, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bupranolol, candersartana, cilexetil, captopril, carteolol, carvedilol, celiprolol, cilazapril, delapril, dilevalol, enaprilato, enalapril, esmolol, fosinopril, imidapril, labetalol, landiolol, levobunolol, lisinopril, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moexipril, nadolol, nebivolol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pentopril, perindopril, pindolol, propranolol, quinapril, ramipril, sotalol, espirapril, talinolol, temocapril, tertatolol, timolol, trandolapril, zofenopril.

Efeito da interação: Aumento do risco de hipoglicemia.

Medicamentos: acetohexamida, clorpropamida, glicazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, gliburida, nateglinida, tolazamida, tolbutamida.

Efeito da interação: Diminuição do efeito diurético, risco de hipercalcemia ou possível nefrotoxicidade.

Medicamentos: amilorida, canrenoato, espironolactona, triamtereno.

Efeito da interação: Diminuição do efeito anti-hipertensivo e aumento de risco de lesão renal.

Medicamentos: irbesartana, losartana, olmesartana medoxomil, tasosartana, telmisartana, valsartana.

Efeito da interação: Aumento do risco de sangramento.

Medicamentos: acenocumarol, anisindiona, desvenlafaxina, dicumarol, fenindiona, fenprocumona, varfarina.

Efeito da interação: Aumento do risco de sangramento gastrointestinal e diminuição de efeito anti-hipertensivo.

Medicamentos: diltiazem, felodipina, flunarizina, gallopamil, isradipina, lacidipina, lidoflazina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, pranidipina, verapamil.

Efeito da interação: Aumento do risco de convulsão.

Medicamentos: levofloxacino, norfloxacino, ofloxacino,

Efeito da interação: Toxicidade por lítio (fraqueza, tremor, sede excessiva, confusão).

Medicamento: lítio

Efeito da interação: Diminuição do efeito do L-metilfolato

Medicamento: L-metilfolato

Medicamento-alimento

A ingestão de alimentos não interfere na absorção e biodisponibilidade da droga. O efeito dos alimentos na absorção da nimesulida é mínimo.

Recomenda-se tomar **Nisoflan** após as refeições. Não se aconselha a ingestão de alimentos que provoquem irritação gástrica (tais como abacaxi, laranja, limão, café e etc.) durante o tratamento com **Nisoflan**.

Medicamento-substância química

Não se aconselha a ingestão de bebidas alcoólicas durante o tratamento.

Interações Medicamento exame laboratorial

Gravidade: Menor

Teste de sangue oculto nas fezes

Efeito da interação: resultado falso positivo

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Nisoflan deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

Prazo de Validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Nisoflan apresenta-se na forma de comprimido circular plano, com vinco e de coloração levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Aconselha-se administrar **Nisoflan** após as refeições. Recomenda-se que **Nisoflan**, assim como todos os anti-inflamatórios não esteroidais, seja utilizado na sua menor dose efetiva possível e pelo menor período de tempo adequado ao tratamento planejado.

Uso para adultos e crianças acima de 12 anos:

A dose mais recomendada corresponde a 50 - 100mg, ou seja, meio a um comprimido que deve ser ingerido via oral junto a meio copo de água duas vezes ao dia. Nos casos excepcionais, pode-se alcançar até 200mg duas vezes ao dia, que devem ser tomados pelo tempo mais breve possível.

Populações especiais

Uso em pacientes com insuficiência renal

Tem sido demonstrado que a nimesulida tem o mesmo perfil cinético em voluntários sadios e em pacientes com insuficiência renal moderada (*clearance* de creatinina de 30 a 80mL/min). Nestes pacientes não há necessidade de ajuste de dose. Em casos de insuficiência renal grave o medicamento é contraindicado.

Uso em pacientes com insuficiência hepática:

O uso de nimesulida é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática.

A segurança e eficácia de **Nisoflan** somente é garantida na administração por via oral. Os riscos de uso por via de administração não recomendada são: a não obtenção do efeito desejado e ocorrência de reações desagradáveis.

Dosagem máxima diária limitada a 4 comprimidos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos adversos podem ser reduzidos utilizando-se a menor dose eficaz durante o menor período possível.

Pacientes tratados com anti-inflamatórios não esteroidais durante longo período de tempo devem ficar sob supervisão médica regular para monitoramento dos efeitos adversos.

Reação muito comum (> 1/10): diarreia, náusea e vômito.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): prurido, *rash* e sudorese aumentada; constipação, flatulência e gastrite; tonturas e vertigens; hipertensão; edema.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000): eritema e dermatite; ansiedade, nervosismo e pesadelo; visão borrada; hemorragia, flutuação da pressão sanguínea e fogachos; disúria, hematúria e retenção urinária; anemia e eosinofilia; hipersensibilidade; hipercalemia; mal-estar e astenia.

Reação muito rara (< 1/10.000): urticária, edema angioneurótico, edema facial, eritema multiforme e casos isolados de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica; dor abdominal, dispepsia, estomatite, melena, úlceras pépticas e perfuração ou hemorragia gastrointestinal que podem ser graves; cefaleia, sonolência e casos isolados de encefalopatia (síndrome de Reye); outros distúrbios visuais e vertigem; falência renal, oligúria e nefrite intersticial; casos isolados de púrpura, pancitopenia e trombocitopenia; anafilaxia; casos isolados de hipotermia.

A literatura cita ainda as seguintes reações adversas, sem frequências conhecidas: 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.

Respiratórios: casos isolados de reações anafiláticas como dispneia, asma e broncoespasmo, principalmente em pacientes com histórico de alergia ao ácido acetilsalicílico e a outros AINEs.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Poucos casos de superdose intencional foram relatados e sem sinais de intoxicação.

Os sintomas após superdoses agudas com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são usualmente limitados à letargia, sonolência, náusea, vômito, dor epigástrica, alteração visual e tontura, que são geralmente reversíveis com tratamento de suporte. Sangramento gastrointestinal pode ocorrer. Hipertensão arterial, insuficiência renal aguda, depressão respiratória e coma podem ocorrer, mas são eventos raros.

Reações anafilactoides foram relatadas com ingestão terapêutica de AINEs e podem ocorrer após uma superdose.

Os pacientes devem ter tratamento sintomático (lavagem gástrica, investigação e restauração do balanço hidroeletrólítico) e de suporte após superdose com AINEs. Não há antídotos específicos. Não há informação disponível em relação à remoção da nimesulida por hemodiálise, mas baseado no seu elevado grau de ligação com proteínas plasmáticas (mais de 97,5%), a diálise não é provavelmente útil na superdose. A êmese e/ou carvão ativado (60 a 100g em adultos) e/ou catártico osmótico podem ser indicados em pacientes observados no período de 4 horas da ingestão com sintomas ou após uma superdose maior. Diurese forçada, alcalinização da urina, hemodiálise ou hemoperfusão não podem ser úteis devido à elevada ligação com proteínas. As funções renais e hepáticas devem ser monitoradas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro M.S. nº 1.5423.0013

Farm. Resp.: Ronan Juliano Pires Faleiro - CRF-GO nº 3772

Geolab Indústria Farmacêutica S/A

CNPJ: 03.485.572/0001-04

VP. 1B QD.08-B MÓDULOS 01 A 08 - DAIA - ANÁPOLIS – GO

www.geolab.com.br

Indústria Brasileira

SAC: 0800 701 6080

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 27/06/2014.



Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera a bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Número expediente	Assunto	Data do expediente	Número expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/08/2014	0713793/14-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/08/2014	0713793/14-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/08/2014	Versão Inicial	VPS	100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 480 (EMB. HOSP)
02/10/2015	0877481/15-1	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/10/2015	0877481/15-1	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/10/2015	Composição (Adequação a DCB)	VPS	100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 480 (EMB. HOSP)
28/06/2018	---	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	----	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	Dizeres Legais	VPS	100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 480

NISOFLAN

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Suspensão gotas
50mg/mL



MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

Nisoflan

nimesulida

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Suspensão gotas de 50mg/mL; Embalagem contendo 1 frasco goteador com 15mL.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL (20 gotas) da suspensão contém:

nimesulida.....50mg

Excipientes: carmelose sódica, celulose microcristalina, ácido cítrico, sacarina sódica, ciclamato de sódio, goma xantana, metilparabeno, propilparabeno, polissorbato 80, propilenoglicol, sorbitol, essência de pêssego e água purificada.

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de uma variedade de condições que requeiram atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo duplo-cego, multicêntrico foi realizado em 42 crianças internadas, idades entre 6 meses e 8 anos, que sofrem de infecções agudas do trato respiratório, com febre, para investigar a atividade antipirética da nimesulida. No início, os pacientes foram alocados aleatoriamente para receber ou suspensão nimesulida oral, 5mg/kg/dia divididos em 3 doses diárias, por cinco dias ou placebo. Ambos os grupos foram tratados simultaneamente com antibióticos: crianças menores de 5 anos de idade receberam 100mg de amoxicilina/kg/dia, os mais de 5 anos receberam a eritromicina 40-50mg/kg/dia. As medições de temperatura antes e durante as seis horas após a primeira dose da nimesulida mostrou uma diminuição média de um valor inicial de 38,89°C para 37,28°C às 6 horas. No grupo placebo, não foram observadas alterações significativas entre a avaliação inicial e o valor de 6 horas. A temperatura pela manhã estava dentro da escala normal no dia seguinte. A nimesulida foi bem tolerada. Os resultados indicam que a nimesulida tem um imediato efeito antipirético que pode muito bem ser clinicamente útil antes do início da terapia antibiótica.

Um total de 40 crianças com pequenas lesões traumáticas dos tecidos moles foram aleatoriamente designadas para tratamento oral com nimesulida (50mg duas vezes ao dia) ou placebo por 5 dias numa investigação duplo-cego. Os resultados demonstraram que o tratamento com nimesulida foi associado com uma melhora significativa dos sintomas (dor em repouso e em movimento) e sinais (imobilidade, edema e hematoma), que foi estatisticamente superior ao que demonstrou para o

placebo. Além disso, a nimesulida foi bem tolerada pelos pacientes e não foi associada a problemas gastrointestinais. Estes achados sugerem que a nimesulida é uma terapia adequada para crianças com pequenas lesões traumáticas.

Neste estudo clínico controlado foram observadas as atividades anti-inflamatórias e analgésicas da nimesulida e cetoprofeno administradas por via oral. Foram avaliados 71 pacientes pediátricos (com idades entre 7 a 14 anos) com distúrbios ortopédicos. Ambas as drogas foram eficazes. A maior vantagem da nimesulida foi a sua melhor tolerabilidade: apenas 3 pacientes tratados com nimesulida (8,6%) tiveram efeitos colaterais relacionados à droga, em comparação com 12 (33%) das crianças tratadas com cetoprofeno.

O objetivo deste estudo foi avaliar e comparar a eficácia e tolerabilidade do ibuprofeno, paracetamol e nimesulida em crianças com infecções do trato respiratório. Noventa crianças foram incluídas no estudo. Os pacientes foram divididos em três grupos. O primeiro grupo foi tratado com paracetamol 10mg/kg três vezes por dia, o segundo grupo com ibuprofeno 10mg/kg três vezes por dia, e o terceiro grupo recebeu nimesulida 2,5mg/kg, duas vezes por dia durante 5 dias. Em duas horas após a administração, os pacientes do grupo nimesulida apresentaram temperatura corporal significativamente menor do que os pacientes em grupos de paracetamol e ibuprofeno ($p < 0,05$); em 4 horas, os pacientes nos grupos nimesulida e ibuprofeno tiveram menor temperatura corporal do que aqueles tratados com paracetamol ($p < 0,001$). A atividade antipirética da nimesulida foi superior ao paracetamol e ibuprofeno.

Neste estudo randomizado, a eficácia e a tolerabilidade da nimesulida foram comparadas com as do paracetamol. Foram incluídas 110 crianças (64 meninos, 46 meninas, com idade entre 3 a 6 anos) com a inflamação do trato respiratório superior e febre. Nimesulida suspensão (1,5mg/kg, 3 vezes ao dia) ou xarope de paracetamol (10mg/kg 4 vezes ao dia) foram administrados por via oral até febre ser debelada. A temperatura corporal foi registrada e local da dor e o desconforto geral avaliados. Três pacientes tratados com nimesulida e 6 pacientes tratados com paracetamol se retiraram do estudo, por de eventos adversos. A nimesulida foi tão eficaz como o paracetamol em reduzir a febre, dor local e desconforto geral em crianças com inflamação do trato respiratório superior.

Referências bibliográficas:

Lecomte J et al. Antipyretic effects of nimesulide in paediatric practice: a double-blind study. *Curr Med Res Opin*; 12(5): 296-303, 1991.

Giovannini M et al. A comparison of nimesulide and placebo in the treatment of minor traumatic soft tissue lesions in children. *Drugs*; 46 Suppl 1: 212-4, 1993.

Facchini R et al. Tolerability of nimesulide and ketoprofen in paediatric patients with traumatic or surgical fractures. *Drugs*; 46 Suppl 1: 238-41, 1993.

Ulukol B et al. Assessment of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen and nimesulide in children with upper respiratory tract infections. *Eur J Clin Pharmacol*; 55(9): 615-8, 1999.

Polidori G et al. A comparison of nimesulide and paracetamol in the treatment of fever due to inflammatory diseases of the upper respiratory tract in children. *Drugs*; 46 Suppl 1: 231-3, 1993.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

A nimesulida (4'-nitro-2'-fenoximetanosulfonilida) é um fármaco anti-inflamatório não-esteróide (AINE) que pertence à classe das sulfonilidas com efeitos anti-inflamatório, antipirético e analgésico.

A nimesulida possui atividade anti-inflamatória mais potente do que o ácido acetilsalicílico, a fenilbutazona e a indometacina; possui atividade antipirética tão eficaz quanto a do diclofenaco e da dipirona, e potencialmente superior à do acetaminofeno.

A nimesulida possui um modo de ação único e sua atividade anti-inflamatória envolve vários mecanismos. A nimesulida é um inibidor seletivo da enzima da síntese de prostaglandina, a cicloxigenase. 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.

Dados pré-clínicos:

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 e malformações esqueléticas foram observadas 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.

Propriedades Farmacocinéticas:

A nimesulida é bem absorvida quando administrada via oral. Após uma única dose de 100mg de nimesulida, administrada a voluntários adultos saudáveis, um pico de concentração plasmática de 3 a 4mg/L é alcançado em adultos após 2 a 3 horas. AUC=20 – 35mg/L.h.

Um pico de concentração plasmática de 2,86 a 6,5mg/L é alcançado após 1,22 a 2,75 horas. AUC= 14,65 a 54,09mg/L.h.

Nenhuma diferença estatística significativa 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.

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} (1,93 h ± 0,83) foram similares aos valores correspondentes observados após a administração oral de 100mg dose única em adultos saudáveis C_{max}=2,86 a 6,50mg/l; t_{max}=1,22 a 2,75 h 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 (0,41 l/kg) do que em adultos (0,18 a 0,39 l/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 f_u de nimesulida, como resultado da menor concentração plasmática de albumina em crianças do que em adultos. A meia-vida terminal (t_{1/2β}) de nimesulida foi de 2,36 horas em crianças e 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 parahidroxi (M1), o qual também é farmacologicamente ativo, em crianças é similar ao de adultos. Para M1, a C_{max} (1,34 mg/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 ($t_{1/2\beta}$) 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.

Menos que 0,1% é excretado como composto inalterado. A hidroxinimesulida é encontrada apenas como um derivado glicuronato. De 17,9% a 36,2% 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 creatinina de 30 a 80mL/min), os níveis de pico plasmáticos de nimesulida e seu principal metabólito não são maiores que dos voluntários saudáveis. A administração repetida não causou acúmulo. A nimesulida é contraindicada para pacientes com insuficiência hepática devido ao risco de acumulação.

O tempo médio estimado para início da ação terapêutica após a administração de **Nisoflan** é de 15 minutos para alívio da dor. A resposta inicial para a febre acontece cerca de 1 a 2 horas após o uso do medicamento e dura aproximadamente 6 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes que tenham alergia à nimesulida ou a qualquer outro componente do medicamento; histórico de reações de hipersensibilidade (exemplo: broncoespasmo, rinite, urticária e angioedema) ao ácido acetilsalicílico ou a outros anti-inflamatórios não esteroidais; histórico de reações hepáticas ao produto; pacientes com úlcera péptica em fase ativa, ulcerações recorrentes ou com hemorragia no trato gastrointestinal; pacientes com distúrbios de coagulação graves; pacientes com insuficiência cardíaca grave; pacientes com insuficiência renal e/ou hepática.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

As drogas anti-inflamatórias não esteroidais podem mascarar a febre relacionada a uma infecção bacteriana subjacente.

O tratamento deve ser revisto a intervalos regulares e descontinuado se nenhum benefício for observado.

Durante a terapia com nimesulida, os pacientes devem ser advertidos para se abster de outros analgésicos. O uso concomitante de outros anti-inflamatórios não-esteroidais durante a terapia com nimesulida não é recomendado.

A administração concomitante com 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.

Populações especiais

Uso em pacientes com distúrbios hepáticos

Raramente **Nisoflan** tem sido associado com reações hepáticas sérias, incluindo casos fatais muito raros.

Pacientes que apresentaram sintomas compatíveis com dano hepático durante o tratamento com nimesulida (por exemplo, anorexia, náusea, vômitos, dor abdominal, fadiga, urina escura ou icterícia) devem ser cuidadosamente monitorados.

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. Dano hepático, reversível na maioria dos casos, foi verificado após curta exposição ao medicamento.

Uso em pacientes com distúrbios de coagulação

Como AINEs podem interferir na agregação plaquetária, estes devem ser utilizados com cautela em pacientes com diátese hemorrágica, hemorragia intracraniana e alterações da coagulação, como por exemplo, hemofilia e predisposição a sangramento. Contudo, **Nisoflan** não é um substituto do ácido acetilsalicílico para profilaxia cardiovascular.

Uso em pacientes com distúrbios gastrintestinais

Em raras situações, nas quais ulcerações ou sangramentos gastrintestinais ocorrem em pacientes tratados com nimesulida, o medicamento deve ser suspenso. Assim como com AINEs, sangramento gastrintestinal ou ulceração/perfuração podem ocorrer a qualquer tempo durante o tratamento, com ou sem sintomas de advertência ou história prévia de eventos gastrintestinais. Caso ocorra sangramento gastrintestinal ou ulceração, o tratamento deverá ser descontinuado.

A nimesulida deverá ser utilizada com precaução em pacientes com distúrbios gastrintestinais, incluindo histórico de úlcera péptica, de hemorragia gastrintestinal, colite ulcerativa ou doença de Crohn.

Uso em pacientes com insuficiência renal ou cardíaca

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.

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

Por ser a eliminação do fármaco predominantemente renal, o produto deve ser administrado com cuidado em pacientes com prejuízo da função hepática ou renal.

Em pacientes com clearance de creatinina de 30-80ml/min, não há necessidade de ajuste de dose. Em caso de disfunção renal grave o medicamento é contraindicado.

Uso em idosos

Pacientes idosos são particularmente sensíveis às reações adversas dos AINEs, incluindo hemorragia e perfuração gastrintestinal, dano das funções renal, cardíaca e hepática. Pacientes com mais de 65 anos podem ser tratados com a menor dose efetiva, 100mg duas vezes ao dia. Não existem estudos que avaliem comparativamente a farmacocinética da nimesulida em idosos e indivíduos jovens.

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 **Nisoflan**.

Uso em crianças e adolescentes

A nimesulida não deve ser utilizada por crianças menores de 12 anos.

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

Adolescentes não devem ser tratados com medicamentos que contenham nimesulida caso estejam presentes sintomas de infecção viral, pois a nimesulida pode estar associada com a Síndrome de Reye em alguns pacientes.

Uso em pacientes com distúrbios oculares

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.

Uso em pacientes com asma

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

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:

Nisoflan tem pouco ou nenhum efeito sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Gravidez e lactação:

Não há nenhum dado adequado de uso do medicamento em mulheres grávidas. Dessa forma, o risco potencial em humanos é desconhecido, portanto, para a prescrição de **Nisoflan** deve ser avaliado os benefícios previstos para a mãe, contra os possíveis riscos para o embrião ou feto.

O uso de **Nisoflan** não é recomendado em mulheres tentando engravidar. Em mulheres que têm dificuldades para engravidar ou que estão sob investigação de infertilidade, a retirada do medicamento deve ser considerada.

Não está estabelecido se a nimesulida é excretada no leite humano. **Nisoflan** é contraindicado durante a amamentação.

Categoria de risco na gravidez: C.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nisoflan não deve ser administrado concomitantemente com drogas potencialmente hepatotóxicas. Deve-se ter cuidado com pacientes que apresentem anormalidades hepáticas, particularmente se houver intenção de administrar nimesulida em combinação com outras drogas potencialmente hepatotóxicas.

Durante o tratamento com **Nisoflan** os pacientes devem evitar usar outros anti-inflamatórios não esteroidais, pois há risco de somação de efeitos, incluindo efeitos adversos.

Medicamento-medicamento:

Gravidade: Maior

Efeito da interação: É necessário cautela se **Nisoflan** for utilizado antes ou após 24 horas de tratamento com metotrexato, pois o nível sérico do metotrexato pode aumentar, aumentando sua toxicidade, risco de leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidade, ulceração de mucosa.

Medicamento: metotrexato.

Efeito da interação: Toxicidade pelo pemetrexede. Risco mielossupressão, nefrotoxicidade e toxicidade gastrointestinal.

Medicamento: pemetrexede.

Efeito da interação: Aumento do risco de sangramento.

Medicamentos: apixabana, ardeparina, acebutalol, certoparina, citalopram, clopidogrel, clovoxamina, dalteparina, danaparoide, desirudina, duloxetina, enoxaparina, eptifabatida, escitalopram, femoxetina, flesinoxan, fluoxetina, ginko biloba, heparina, levomilnacipram, milnacipram, nadroprarina, nefazodona, parnaparina, paroxetina, pentosano polissulfato de sódio, pentoxifilina, prasugrel, proteína C, reviparina, rivaroxabana, ticlopidina, tinzaparina, venlafaxina, vilazodona, vortioxetina, zimeldina.

Efeito da interação: Aumento do risco de sangramento gastrointestinal.

Medicamento: Abciximab, argatrobana, bivalirrudina, cilostazol, dipiridamol, fondaparinux, lepirudina, tirofiban.

Efeito da interação: Aumento do risco de nefrotoxicidade da ciclosporina.

Medicamentos: ciclosporina,

Efeito da interação: Lesões gastrointestinais severas.

Medicamentos: beta glucanas.

Efeito da interação: Aumento do risco de ocorrência de eventos gastrointestinais (ex: hemorragia intestinal, anorexia, náuseas, diarreia).

Medicamentos: gossipol

Efeito da interação: Potencialização dos efeitos dos anti-inflamatórios (ex: aumento do risco de sangramento, alterações renais e alterações gástricas).

Medicamentos: extrato de Feverfew.

Efeito da interação: Aumento da exposição ao pralatrexato.

Medicamentos: pralatrexato

Efeito da interação: Falência renal aguda.

Medicamentos: tacrolimus

Gravidade: Moderada

Efeito da interação: Devido aos efeitos nas prostaglandinas renais, os inibidores da prostaglandina sintetase, como **Nisoflan**, devem aumentar a nefrotoxicidade das ciclosporinas.

Medicamento: ciclosporina.

Efeito da interação: A nimesulida pode diminuir os efeitos diuréticos e anti-hipertensivos.

Medicamento: furosemida, azosemida, bemetizida, bendroflumetiazida, benzotiazida, bumetanida, butiazida, clorotiazida, clortalidona, clopamida, ciclopentiazida, ácido etacrínico, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, meticlotiazida, metolazona, piretanida, politiazida, torsemida, triclormetiazida, xipamida.

Efeito da interação: Diminuição do efeito anti-hipertensivo.

Medicamentos: acebutalol, alacepril, alprenolol, anlodipina, arotinolol, atenolol, azilsartana, bufenolol, benazepril, bepridil, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bupranolol, candersartana cilexetil, captopril, carteolol, carvedilol, celiprolol, cilazapril, delapril, dilevalol, enaprilato, enalapril, esmolol, fosinopril, imidapril, labetalol, landiolol, levobunolol, lisinopril, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moexipril, nadolol, nebivolol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pentopril, perindopril, pindolol, propranolol, quinapril, ramipril, sotalol, espirapril, talinolol, temocapril, tertatolol, timolol, trandolapril, zofenopril.

Efeito da interação: Aumento do risco de hipoglicemia.

Medicamentos: acetohexamida, clorpropamida, glicazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, gliburida, nateglinida, tolazamida, tolbutamida.

Efeito da interação: Diminuição do efeito diurético, risco de hipercalemia ou possível nefrotoxicidade.

Medicamentos: amilorida, canrenoato, espironolactona, triamtereno,

Efeito da interação: Diminuição do efeito anti-hipertensivo e aumento de risco de lesão renal.

Medicamentos: irbesartana, losartana, olmesartana medoxomil, tasosartana, telmisartana, valsartana.

Efeito da interação: Aumento do risco de sangramento.

Medicamentos: acenocumarol, anisindiona, desvenlafaxina, dicumarol, fenindiona, fenprocumona, varfarina.

Efeito da interação: Aumento do risco de sangramento gastrointestinal e diminuição de efeito anti-hipertensivo.

Medicamento: diltiazem, felodipina, flunarizina, gallopamil, isradipina, lacidipina, lidoflazina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, pranidipina, verapamil.

Efeito da interação: Aumento do risco de convulsão.

Medicamentos: levofloxacino, norfloxacino, ofloxacino.

Efeito da interação: Toxicidade por lítio (fraqueza, tremor, sede excessiva, confusão).

Medicamentos: lítio.

Efeito da interação: Diminuição do efeito do L-metilfolato.

Medicamentos: L-metilfolato.

Medicamento-alimento

A ingestão de alimentos não interfere na absorção e biodisponibilidade da droga. O efeito dos alimentos na absorção da nimesulida é mínimo.

Recomenda-se tomar **Nisoflan** após as refeições. Não se aconselha a ingestão de alimentos que provoquem irritação gástrica (tais como abacaxi, laranja, limão, café e etc.) durante o tratamento com **Nisoflan**.

Medicamento-substância química

Não se aconselha a ingestão de bebidas alcoólicas durante o tratamento.

Interações Medicamento exame – laboratorial

Gravidade: Menor

Teste de Sangue Oculto nas Fezes

Efeito da interação: resultado falso positivo

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Nisoflan deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

Prazo Validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Nisoflan apresenta-se na forma de suspensão homogênea, coloração amarelada, odor de pêssego e isento de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Aconselha-se administrar **Nisoflan** após as refeições. Recomenda-se que **Nisoflan**, assim como todos os anti-inflamatórios não-esteroidais, seja utilizado na sua menor dose efetiva possível e pelo menor período de tempo adequado ao tratamento planejado.

Uso para adultos e crianças acima de 12 anos:

Cada gota contém 2,5mg de nimesulida e cada 1mL de **Nisoflan** contém 50mg de nimesulida. Pingar uma gota (2,5mg) por kg de peso, duas vezes ao dia, diretamente na boca ou se preferir dilua em um pouco de água com açúcar.

Cada 1mL do produto contém 20 gotas.

Populações especiais

Uso em pacientes com insuficiência renal

Tem sido demonstrado que a nimesulida tem o mesmo perfil cinético em voluntários sadios e em pacientes com insuficiência renal moderada (clearance de creatinina de 30 a 80mL/min). Nestes pacientes não há necessidade de ajuste de dose. Em casos de insuficiência renal grave o medicamento é contraindicado.

Uso em pacientes com insuficiência hepática:

O uso de nimesulida é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática.

A segurança e eficácia de **Nisoflan** somente são garantidas na administração por via oral. Os riscos de uso por via de administração não-recomendada são: a não-obtenção do efeito desejado e ocorrência de reações desagradáveis.

Dosagem máxima diária limitada a 80 gotas.

Agite antes de usar.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos adversos podem ser reduzidos utilizando-se a menor dose eficaz durante o menor período possível.

Pacientes tratados com anti-inflamatórios não-esteroidais durante longo período de tempo devem ficar sob supervisão médica regular para monitoramento dos efeitos adversos.

Reação muito comum (> 1/10): diarreia, náusea e vômito.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): prurido, rash e sudorese aumentada; constipação, flatulência e gastrite; tonturas e vertigens; hipertensão; edema.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000): eritema e dermatite; ansiedade, nervosismo e pesadelo; visão borrada; hemorragia, flutuação da pressão sanguínea e fogachos; disúria, hematúria e retenção urinária; anemia e eosinofilia; hipersensibilidade; hipercalemia; mal-estar e astenia.

Reação muito rara (< 1/10.000): urticária, edema angioneurótico, edema facial, eritema multiforme e casos isolados de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica; dor abdominal, dispepsia, estomatite, melena, úlceras pépticas e perfuração ou hemorragia gastrointestinal que podem ser graves; cefaléia, sonolência e casos isolados de encefalopatia (síndrome de Reye); outros distúrbios visuais e vertigem; falência renal, oligúria e nefrite intersticial; casos isolados de púrpura, pancitopenia e trombocitopenia; anafilaxia; casos isolados de hipotermia.

A literatura cita ainda as seguintes reações adversas, sem frequências conhecidas: 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.

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.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Poucos casos de superdose intencional foram relatados e sem sinais de intoxicação.

Os sintomas após superdoses agudas com anti-inflamatórios não-esteroidais são usualmente limitados à letargia, sonolência, náusea, vômito, dor epigástrica, alteração visual e tontura, que são geralmente reversíveis com tratamento de suporte. Sangramento gastrointestinal pode ocorrer. Hipertensão arterial, insuficiência renal aguda, depressão respiratória e coma podem ocorrer, mas são eventos raros. Reações anafilactóides foram relatadas com ingestão terapêutica de AINEs e podem ocorrer após uma superdose.

Os pacientes devem ter tratamento sintomático (lavagem gástrica, investigação e restauração do balanço hidroeletrólítico) e de suporte após superdose de AINEs. Não há antídotos específicos. Não há informação disponível em relação à remoção da nimesulida por hemodiálise, mas baseado no seu elevado grau de ligação com proteínas plasmáticas (mais de 97,5%), a diálise não é provavelmente útil na superdose. A emese e/ou carvão ativado (60 a 100g em adultos) e/ou catártico osmótico podem

serindicados em pacientes observados no período de 4 horas da ingestão com sintomas ou após uma superdose maior. Diurese forçada, alcalinização da urina, hemodiálise ou hemoperfusão não podem ser úteis devido à elevada ligação com proteínas. As funções renais e hepáticas devem ser monitoradas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro M.S. nº 1.5423.0013

Farm. Resp.: Ronan Juliano Pires Faleiro - CRF-GO nº 3772

Geolab Indústria Farmacêutica S/A

CNPJ: 03.485.572/0001-04

VP. 1B QD.08-B MÓDULOS 01 A 08 - DAIA - ANÁPOLIS – GO

www.geolab.com.br

Indústria Brasileira

SAC: 0800 701 6080

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 27/06/2014.



Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número expediente	Assunto	Data do expediente	Número expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/08/2014	0713793/14-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/08/2014	0713793/14-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/08/2014	Versão Inicial	VPS	50 MG/ML SUSP OR CT FR PLAS OPC GOT X 15 ML
02/10/2015	0877481/15-1	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/10/2015	0877481/15-1	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/10/2015	Composição: adequação equivalência gotas	VPS	50 MG/ML SUSP OR CT FR PLAS OPC GOT X 15 ML
27/09/2017	2027449/17-1	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2017	2027449/17-1	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2017	8. Posologia e modo de usar	VPS	50 MG/ML SUSP OR CT FR PLAS OPC GOT X 15 ML

28/06/18	---	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	----	----	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	---	Dizeres Legais	VPS	50 MG/ML SUSP OR CT FR PLAS OPC GOT X 15 ML
----------	-----	--	------	------	--	-----	----------------	-----	--