

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

"Nota: Este RCM foi o anexado à Decisão da Comissão na sequência do procedimento de arbitragem ao abrigo do artigo 31 para os medicamentos contendo nimesulida.

Após a Decisão da Comissão, as Autoridades Competentes dos Estados Membros irão actualizar a informação sobre o produto conforme necessário. Assim, este RCM pode não representar necessariamente o texto actual."

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

**NIMESULIDA 100 MG COMPRIMIDOS, COMPRIMIDOS SOLÚVEIS, COMPRIMIDOS
EFERVESCENTES, COMPRIMIDOS REVESTIDOS, CÁPSULAS, CÁPSULAS DURAS
NIMESULIDA 50/100 MG GRANULADO OU PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL
NIMESULIDA 1%, 2% OU 5% SUSPENSÃO ORAL**

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

< DENOMINAÇÃO (COMERCIAL) DO MEDICAMENTO >

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido, comprimido solúvel, comprimido efervescente, comprimido revestido, cápsula, capsula dura contém 100 mg de nimesulida.

Cada saqueta contém 50 ou 100 mg de nimesulida.

A suspensão oral contém 10mg, 20mg ou 50mg por ml.

Excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido, comprimido solúvel, comprimido efervescente, comprimido revestido: <Específico da companhia>.

Granulado ou pó para suspensão oral: <Específico da companhia>.

Cápsula, capsula dura <Específico da companhia>.

Suspensão oral: <Específico da companhia>.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da dor aguda.

Tratamento sintomático da osteoartrose dolorosa.

Dismenorreia primária.

4.2 Posologia e modo de administração

<Medicamento contendo nimesulida> deve ser usado durante o menor período de tempo possível, de acordo com a situação clínica.

Adultos: comprimidos, comprimidos solúveis, comprimidos efervescentes, comprimidos revestidos, cápsulas, cápsulas duras, granulado ou pó 50 mg e 100 mg, suspensão oral a 1%, 2% e 5%: 100 mg de nimesulida, duas vezes por dia, após as refeições.

Idosos: Não é necessário reduzir a dose diária em doentes idosos (ver secção 5.2).

Crianças (<12 anos): <Medicamento contendo nimesulida> está contra-indicado nestes doentes (ver também 4.3).

Adolescentes (de 12 a 18 anos): de acordo com o perfil cinético em adultos e as características farmacodinâmicas da nimesulida, não é necessário um ajuste posológico nestes doentes.

Insuficiência renal: com base na farmacocinética, não é necessário ajuste posológico em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina de 30-80 ml/min); <Medicamento contendo nimesulida> está contra-indicado no caso de insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30ml/min) (ver secções 4.3 e 5.2).

Insuficiência Hepática: o uso de <Medicamento contendo nimesulida> em doentes com insuficiência hepática está contra-indicado (ver secção 5.2).

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade conhecida à nimesulida ou a qualquer dos excipientes do medicamento.
História de reacções de hipersensibilidade (p.ex. broncospasma, rinite, urticária) em resposta ao ácido acetilsalicílico ou a outros fármacos anti-inflamatórios não esteróides.
História de reacções de hepatotoxicidade à nimesulida.
Úlcera gástrica ou duodenal activa, história de ulceração recorrente ou hemorragia gastrointestinal, hemorragia cerebrovascular ou outras hemorragias activas ou doenças hemorrágicas.
Doenças graves da coagulação.
Insuficiência cardíaca grave.
Insuficiência renal grave.
Insuficiência hepática.
Crianças com idade inferior a 12 anos.
No terceiro trimestre da gravidez e no aleitamento (ver secções 4.6 e 5.3).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O risco de efeitos indesejáveis pode ser reduzido utilizando <Medicamento contendo nimesulida> durante o menor período de tempo possível.
Se não forem observados benefícios o tratamento deverá ser interrompido.

Raramente têm sido notificadas reacções hepáticas graves relacionadas com <Medicamento contendo nimesulida>, incluindo casos fatais muito raros (ver também secção 4.8). O tratamento deve ser interrompido nos doentes que apresentem sintomas compatíveis com lesões hepáticas durante o tratamento com <Medicamento contendo nimesulida> (p.ex. anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, fadiga, urina escura) ou em doentes que desenvolvam alterações nos exames da função hepática. Estes doentes não devem ser reexpostos à nimesulida. Têm sido notificadas situações de lesão hepática, na maioria dos casos reversíveis, após curtas exposições ao fármaco.

A administração concomitante de fármacos hepatotóxicos e o abuso de álcool têm que ser evitados durante o tratamento com <Medicamento contendo nimesulida>, visto poderem aumentar o risco de reacções hepáticas.

Durante o tratamento com <Medicamento contendo nimesulida> os doentes devem ser aconselhados a não tomarem outros analgésicos. Não é recomendada a utilização simultânea de diferentes AINE.

Pode ocorrer hemorragia ou ulceração/perfuração gastrointestinal em qualquer momento durante o tratamento, com ou sem sintomas ou história prévia de acontecimentos gastrointestinais. Se ocorrer uma hemorragia ou ulceração gastrointestinal, a nimesulida deve ser interrompida. A nimesulida deve ser utilizada com precaução em doentes com doenças gastrointestinais, incluindo história de úlcera péptica, história de hemorragia gastrointestinal, colite ulcerosa ou doença de Crohn.

Devem ser tomadas precauções em doentes com insuficiência renal ou cardíaca, dado que a utilização do <Medicamento contendo nimesulida> pode deteriorar a função renal. Em caso de deterioração o tratamento deve ser interrompido (ver também secção 4.5).

Os doentes idosos são particularmente susceptíveis às reacções adversas dos AINE, incluindo hemorragia e perfuração gastrointestinal, insuficiência renal, cardíaca e hepática. Por isso, é aconselhável uma monitorização clínica adequada.

A nimesulida deve ser usada com precaução em doentes com diátese hemorrágica, dado que pode interferir com a função das plaquetas (ver também secção 4.3). Contudo, o <Medicamento contendo nimesulida> não é um substituto do ácido acetilsalicílico na profilaxia da doença cardiovascular.

Os AINE podem mascarar uma febre relacionada com uma infecção bacteriana subjacente.

O uso de <Medicamento contendo nimesulida> pode afectar a fertilidade feminina pelo que não é recomendado em mulheres que pretendam engravidar. Deve ser considerada a interrupção do <Medicamento contendo nimesulida> nas mulheres que têm dificuldade em engravidar ou que estão a ser submetidas a investigação da infertilidade (ver secção 4.6).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Interações farmacodinâmicas

Os doentes tratados com <Medicamento contendo nimesulida> e varfarina ou agentes anticoagulantes similares, ou ácido acetilsalicílico têm um risco aumentado de complicações hemorrágicas. Por isso, esta associação não é recomendada (ver também secção 4.4) e está contraindicada em doentes com alterações graves da coagulação (ver também 4.3). Se a associação não puder ser evitada, a actividade anticoagulante deve ser cuidadosamente monitorizada.

Interações farmacodinâmicas/farmacocinéticas com diuréticos

Em indivíduos saudáveis, a nimesulida diminui transitoriamente o efeito da furosemida na excreção do sódio e, em menor grau, na excreção do potássio e reduz a resposta ao diurético. A administração simultânea de nimesulida e furosemida resulta numa diminuição (cerca de 20%) da AUC e da excreção cumulativa da furosemida, sem afectar a sua depuração renal. O uso concomitante de furosemida e <Medicamento contendo nimesulida> requer precauções em doentes renais ou cardíacos susceptíveis, conforme descrito na secção 4.4.

Interações farmacocinéticas com outros medicamentos

Tem sido notificado que os fármacos anti-inflamatórios não esteróides diminuem a depuração do lítio, com a consequente elevação dos níveis plasmáticos e toxicidade do lítio. Se <Medicamento contendo nimesulida> for prescrito a um doente submetido a tratamento com lítio, os níveis do lítio deverão ser cuidadosamente monitorizados.

Foram também estudadas *in vivo* as potenciais interações farmacocinéticas com a glibenclamida, teofilina, varfarina, digoxina, cimetidina e um anti-ácido (i.e. uma associação de hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio). Não foram observadas interações clinicamente significativas.

A nimesulida inibe o CYP2C9. As concentrações plasmáticas dos fármacos que são substratos desta enzima podem aumentar quando o <Medicamento contendo nimesulida> é usado concomitantemente.

Recomenda-se precaução se a nimesulida for usada num período inferior a 24 horas antes ou após o tratamento com metotrexato porque os níveis séricos do metotrexato podem aumentar e resultar num aumento da sua toxicidade.

Devido ao seu efeito nas prostaglandinas renais, os inibidores da síntese das prostaglandinas, como a nimesulida, podem aumentar a nefrotoxicidade das ciclosporinas.

Efeitos de outros fármacos na nimesulida

Estudos *in vitro* mostraram que a tolbutamida, o ácido salicílico e o ácido valpróico deslocaram a nimesulida dos locais de ligação. Contudo, apesar de um possível efeito nos níveis plasmáticos, estas interações não demonstraram significado clínico.

4.6 Gravidez e aleitamento

O uso de <Medicamento contendo nimesulida> está contra-indicado no terceiro trimestre de gravidez (ver secção 4.3).

Tal como outros AINE, o <Medicamento contendo nimesulida> não é recomendado em mulheres que pretendam engravidar (ver secção 4.4).

Como acontece com outros AINE conhecidos por inibirem a síntese das prostaglandinas, a nimesulida pode causar um encerramento prematuro do *ductus arteriosus*, hipertensão pulmonar, oligúria, oligoâmnios, aumento do risco de hemorragia, inércia uterina e edema periférico. Existem comunicações isoladas de insuficiência renal em recém-nascidos de mulheres a tomarem nimesulida na fase final da gravidez.

Os estudos em coelhos mostraram uma toxicidade reprodutiva atípica (ver secção 5.3) e não há dados adequados disponíveis do uso de medicamentos contendo nimesulida em mulheres grávidas. Assim, desconhece-se o risco potencial para o ser humano e a prescrição do fármaco durante os dois primeiros trimestres da gravidez não é recomendada.

Aleitamento:

Não se sabe se a nimesulida é excretada no leite humano. <Medicamento contendo nimesulida> está contra-indicado durante o aleitamento (ver secções 4.3 e 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos do <Medicamento contendo nimesulida> sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, doentes que tenham tonturas, vertigens ou sonolência, após tomarem <Medicamento contendo nimesulida> devem abster-se de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A seguinte lista de efeitos indesejáveis baseia-se nas notificações de ensaios clínicos controlados* (aproximadamente 7.800 doentes) e na vigilância após comercialização, com uma taxa de notificações classificada como muito frequentes (>1/10); frequentes (>1/100, <1/10), pouco frequentes (>1/1.000, <1/100); raros (>1/10.000, <1/1.000), muito raros (<1/10.000), incluindo comunicações isoladas.

Doenças do sangue	Raros	Anemia* Eosinofilia*
	Muito raros	Trombocitopénia Pancitopénia Púrpura
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	Raros	Hipersensibilidade*
	Muito raros	Anafilaxia
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Raros	Hipercaliémia*
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	Raros	Ansiedade* Nervosismo* Pesadelos*
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Pouco frequentes	Tonturas*
	Muito raros	Cefaleias Sonolência Encefalopatia (síndrome de Reye)
<i>Afecções oculares</i>	Raros	Visão turva*
	Muito raros	Perturbações da visão
<i>Afecções do ouvido e do labirinto</i>	Muito raros	Vertigens
<i>Cardiopatias</i>	Raros	Taquicardia*
<i>Vasculopatias</i>	Pouco frequentes	Hipertensão*
	Raros	Hemorragia* Flutuação da tensão arterial* Rubor*

Doenças respiratórias	Pouco frequentes	Dispneia*
	Muito raros	Asma Broncospasmo
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Frequentes	Diarreia* Náuseas* Vómitos*
	Pouco frequentes	Obstipação* Flatulência* Gastrite*
	Muito raros	Dor abdominal Dispepsia Estomatite Melenas Hemorragia gastrointestinal Úlcera e perfuração duodenal Úlcera e perfuração gástrica
<i>Afecções hepatobiliares</i> (ver 4.4 “ Advertências e precauções especiais de utilização)	Muito raros	Hepatite Hepatite fulminante (incluindo casos fatais) Icterícia Colestase
<i>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Pouco frequentes	Prurido* Erupção cutânea* Aumento da sudação*
	Raros	Eritema*

		Dermatite*
	Muito raros	Urticária Edema angioneurótico Edema da face Eritema multiforme Síndrome de Stevens Johnson Necrólise epidérmica tóxica
<i>Doenças renais e urinárias</i>	Raros	Disúria* Hematúria* Retenção urinária*
	Muito raros	Insuficiência renal Oligúria Nefrite intersticial
<i>Perturbações gerais</i>	Pouco frequentes	Edema*
	Raros	Mal estar* Astenia*
	Muito raros	Hipotermia
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	Frequentes	Aumento das enzimas hepáticas*

* frequência baseada em ensaios clínicos

4.9 Sobredosagem

Os sintomas após uma sobredosagem aguda de AINE são habitualmente limitados à letargia, sonolência, náuseas, vômitos e dor epigástrica, sendo geralmente reversíveis com cuidados de suporte. Pode ocorrer hemorragia gastrointestinal. Embora sendo raro, pode ocorrer hipertensão, insuficiência renal aguda, depressão respiratória e coma. Foram notificadas reacções anafilactóides com a ingestão terapêutica de AINE e estas podem ocorrer após uma sobredosagem.

Após uma sobredosagem com um AINE os doentes devem ser submetidos a uma terapêutica sintomática e de suporte. Não há antídotos específicos. Não há informação disponível em relação à remoção da nimesulida por hemodiálise, mas atendendo ao seu elevado grau de ligação às proteínas plasmáticas (até 97,5%) é improvável que em caso de sobredosagem a diálise seja útil. A emese e/ou carvão activado (60 a 100 g no adulto) e/ou catarse osmótica podem estar indicadas em doentes com sintomas, observados nas 4 horas seguintes à ingestão ou após uma sobredosagem acentuada. Devido à elevada ligação às proteínas a diurese forçada, a alcalinização da urina, a hemodiálise ou a hemoperfusão podem não ter utilidade. As funções hepática e renal devem ser monitorizadas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico:
Código ATC: MO1AX17

A nimesulida é um anti-inflamatório não esteróide, com propriedades analgésicas e anti-piréticas que actua como um inibidor da enzima ciclo-oxigenase da síntese das prostaglandinas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A nimesulida é bem absorvida quando administrada por via oral. Após administração única de 100 mg de nimesulida atinge-se um nível plasmático máximo de 3-4 mg/l no adulto, após 2-3 horas.

A

AUC=20–35mg h/l. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre estes valores e os observados após a administração de 100 mg duas vezes por dia, durante 7 dias.

Até 97,5% liga-se às proteínas plasmáticas.

A nimesulida é largamente metabolizada no fígado através de múltiplas vias, incluindo as isoenzimas do citocromo P450 (CYP) 2C9. Portanto, deve ser considerado o potencial para interações medicamentosas no caso de administração concomitante com fármacos metabolizados pela CYP2C9 (ver secção 4.5). O metabolito principal é o derivado para-hidroxi, que também é farmacologicamente activo. O tempo que decorre até ao aparecimento deste metabolito na circulação é curto (cerca de 0,8 horas), mas a sua constante de formação não é elevada, sendo consideravelmente inferior à constante de absorção da nimesulida. A hidroxinimesulida é o único metabolito encontrado no plasma e, quase na totalidade, sob a forma conjugada. O tempo de semi-vida ($T_{1/2}$) situa-se entre 3,2 e 6 horas.

A nimesulida é principalmente excretada na urina (aproximadamente 50% da dose administrada). Apenas 1 a 3 % é excretada como composto não modificado. A hidroxinimesulida, principal metabolito, é apenas encontrada sob a forma de glucoronato. Aproximadamente 29% da dose é excretada, após metabolização, nas fezes.

Não se verificaram alterações do perfil cinético da nimesulida em idosos, após administração de doses únicas e repetidas.

Num estudo experimental de dose única, realizado em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina 30-80 ml/min) *versus* voluntários saudáveis, os níveis plasmáticos máximos da nimesulida e do seu principal metabolito não foram superiores aos dos voluntários saudáveis. A AUC e o $T_{1/2}$ beta foram 50% superiores, sempre dentro dos limites dos valores cinéticos observados com a nimesulida em voluntários saudáveis. A administração repetida não causou acumulação.

A nimesulida está contra-indicada em doentes com insuficiência hepática (ver secção 4.3).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Em estudos de toxicidade de dose repetida, a nimesulida apresentou toxicidade gastrointestinal, renal e hepática. Em estudos de toxicidade reprodutiva foram observados efeitos teratogénicos e embriotóxicos (malformações esqueléticas, dilatação dos ventrículos cerebrais) com doses não tóxicas para as mães, em coelhos mas não em ratos. Nos ratos observou-se aumento da mortalidade da ninhada no período pós-natal precoce e a nimesulida causou efeitos adversos na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

6.2 Incompatibilidades

- 6.3 Prazo de validade**
- 6.4 Precauções especiais de conservação**
- 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**
- 6.6 Instruções de utilização e eliminação**

- 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

- 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

NIMESULIDA β -CICLODEXTRINA 400 MG COMPRIMIDOS
NIMESULIDA β -CICLODEXTRINA 400 MG PARA SUSPENSÃO ORAL

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

< DENOMINAÇÃO (COMERCIAL) DO MEDICAMENTO >

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada saqueta e cada comprimido contêm 400 mg de nimesulida β -ciclodextrina, correspondente a 100 mg de nimesulida.

Excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos: <Específico da companhia>.

Granulado ou pó para suspensão oral: <Específico da companhia>.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da dor aguda.

Tratamento sintomático da osteoartrose dolorosa.

Dismenorreia primária.

4.2 Posologia e modo de administração

<Medicamento contendo nimesulida> deve ser usado durante o menor período de tempo possível, de acordo com a situação clínica.

Adultos:

Comprimido e saqueta de 400 mg de nimesulida β -ciclodextrina: (=100 mg de nimesulida) duas vezes por dia, após as refeições.

Idosos: Não é necessário reduzir a dose diária em doentes idosos (ver secção 5.2).

Crianças (<12 anos): <Medicamento contendo nimesulida> está contra-indicado nestes doentes (ver também 4.3).

Adolescentes (de 12 a 18 anos): de acordo com o perfil cinético em adultos e as características farmacodinâmicas da nimesulida, não é necessário um ajuste posológico nestes doentes.

Insuficiência renal: com base na farmacocinética, não é necessário ajuste posológico em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina de 30-80 ml/min);

<Medicamento contendo nimesulida> está contra-indicado em caso de insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30ml/min) (ver secções 4.3 e 5.2).

Insuficiência Hepática: o uso de <Medicamento contendo nimesulida> em doentes com insuficiência hepática está contra-indicado (ver secção 5.2).

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade conhecida à nimesulida ou a qualquer dos excipientes do medicamento.

História de reacções de hipersensibilidade (p.ex. broncospasmo, rinite, urticária) em resposta ao ácido acetilsalicílico ou a outros fármacos anti-inflamatórios não esteróides.

História de reacções de hepatotoxicidade à nimesulida.

Úlcera gástrica ou duodenal activa, história de ulceração recorrente ou hemorragia gastrointestinal, hemorragia cerebrovascular ou outras hemorragias activas ou doenças hemorrágicas.

Doenças graves da coagulação.

Insuficiência cardíaca grave.

Insuficiência renal grave.

Insuficiência hepática.

Crianças com idade inferior a 12 anos.

No terceiro trimestre da gravidez e no aleitamento (ver secções 4.6 e 5.3).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O risco de efeitos indesejáveis pode ser reduzido utilizando <Medicamento contendo nimesulida> durante o menor período de tempo possível.

Se não forem observados benefícios o tratamento deverá ser interrompido.

Raramente têm sido notificadas reacções hepáticas graves relacionadas com <Medicamento contendo nimesulida>, incluindo casos fatais muito raros (ver também secção 4.8). O tratamento deve ser interrompido nos doentes que apresentem sintomas compatíveis com lesões hepáticas durante o tratamento com <Medicamento contendo nimesulida> (p.ex. anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, fadiga, urina escura) ou em doentes que desenvolvam alterações nos exames da função hepática. Estes doentes não devem ser reexpostos à nimesulida. Têm sido notificadas situações de lesão hepática, na maioria dos casos reversíveis, após curtas exposições ao fármaco.

A administração concomitante de fármacos hepatotóxicos e o abuso de álcool têm que ser evitados durante o tratamento com <Medicamento contendo nimesulida>, visto poderem aumentar o risco de reacções hepáticas.

Durante o tratamento com <Medicamento contendo nimesulida> os doentes devem ser aconselhados a não tomarem outros analgésicos. Não é recomendada a utilização simultânea de diferentes AINE.

Pode ocorrer hemorragia ou ulceração/perfuração gastrointestinal em qualquer momento durante o tratamento, com ou sem sintomas ou história prévia de acontecimentos gastrointestinais. Se ocorrer uma hemorragia ou ulceração gastrointestinal, a nimesulida deve ser interrompida. A nimesulida deve ser utilizada com precaução em doentes com doenças gastrointestinais, incluindo história de úlcera péptica, história de hemorragia gastrointestinal, colite ulcerosa ou doença de Crohn.

Devem ser tomadas precauções em doentes com insuficiência renal ou cardíaca, dado que a utilização do <Medicamento contendo nimesulida> pode deteriorar a função renal. Em caso de deterioração o tratamento deve ser interrompido (ver também secção 4.5).

Os doentes idosos são particularmente susceptíveis às reacções adversas dos AINE, incluindo hemorragia e perfuração gastrointestinal, insuficiência renal, cardíaca e hepática. Por isso, é aconselhável uma monitorização clínica adequada.

A nimesulida deve ser usada com precaução em doentes com diátese hemorrágica, dado que pode interferir com a função das plaquetas (ver também secção 4.3). Contudo, o <Medicamento contendo nimesulida> não é um substituto do ácido acetilsalicílico na profilaxia da doença cardiovascular.

Os AINE podem mascarar uma febre relacionada com uma infecção bacteriana subjacente.

O uso de <Medicamento contendo nimesulida> pode afectar a fertilidade feminina pelo que não é recomendado em mulheres que pretendam engravidar. Deve ser considerada a interrupção do <Medicamento contendo nimesulida> nas mulheres que têm dificuldade em engravidar ou que estão a ser submetidas a investigação da infertilidade (ver secção 4.6).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Interações farmacodinâmicas

Os doentes tratados com <Medicamento contendo nimesulida> e varfarina ou agentes anticoagulantes similares, ou ácido acetilsalicílico têm um risco aumentado de complicações hemorrágicas. Por isso, esta associação não é recomendada (ver também secção 4.4) e está contraindicada em doentes com alterações graves da coagulação (ver também secção 4.3). Se a associação não puder ser evitada, a actividade anticoagulante deve ser cuidadosamente monitorizada.

Interações farmacodinâmicas/farmacocinéticas com diuréticos

Em indivíduos saudáveis, a nimesulida diminui transitoriamente o efeito da furosemida na excreção do sódio e, em menor grau, na excreção do potássio e reduz a resposta ao diurético. A administração simultânea de nimesulida e furosemida resulta numa diminuição (cerca de 20%) da AUC e da excreção cumulativa da furosemida, sem afectar a sua depuração renal. O uso concomitante de furosemida e <Medicamento contendo nimesulida> requer precauções em doentes renais ou cardíacos susceptíveis, conforme descrito na secção 4.4.

Interações farmacocinéticas com outros medicamentos

Tem sido notificado que os fármacos anti-inflamatórios não esteróides diminuem a depuração do lítio, com a consequente elevação dos níveis plasmáticos e toxicidade do lítio. Se <Medicamento contendo nimesulida> foi prescrito a um doente submetido a tratamento com lítio, os níveis do lítio deverão ser cuidadosamente monitorizados.

Foram também estudadas *in vivo* as potenciais interações farmacocinéticas com a glibenclamida, teofilina, varfarina, digoxina, cimetidina e um anti-ácido (i.e. uma associação de hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio). Não foram observadas interações clinicamente significativas.

A nimesulida inibe o CYP2C9. As concentrações plasmáticas dos fármacos que são substratos desta enzima podem aumentar quando o <Medicamento contendo nimesulida> é usado concomitantemente.

Recomenda-se precaução se a nimesulida for usada num período inferior a 24 horas antes ou após o tratamento com metotrexato porque os níveis séricos do metotrexato podem aumentar e resultar num aumento da sua toxicidade.

Devido ao seu efeito nas prostaglandinas renais, os inibidores da síntese das prostaglandinas, como a nimesulida, podem aumentar a nefrotoxicidade das ciclosporinas.

Efeitos de outros fármacos na nimesulida

Estudos *in vitro* mostraram que a tolbutamida, o ácido salicílico e o ácido valpróico deslocaram a nimesulida dos locais de ligação. Contudo, apesar de um possível efeito nos níveis plasmáticos, estas interações não demonstraram significado clínico.

4.6 Gravidez e aleitamento

O uso de <Medicamento contendo nimesulida> está contra-indicado no terceiro trimestre de gravidez (ver secção 4.3).

Tal como os outros AINE, o <Medicamento contendo nimesulida> não é recomendado em mulheres que pretendam engravidar (ver secção 4.4).

Como acontece com outros AINE conhecidos por inibirem a síntese das prostaglandinas, a nimesulida pode causar um encerramento prematuro do *ductus arteriosus*, hipertensão pulmonar, oligúria, oligoâmnios, aumento do risco de hemorragia, inércia uterina e edema periférico. Existem comunicações isoladas de insuficiência renal em recém-nascidos de mulheres a tomarem nimesulida na fase final da gravidez.

Os estudos em coelhos mostraram uma toxicidade reprodutiva atípica (ver secção 5.3) e não há dados adequados disponíveis do uso de medicamentos contendo nimesulida em mulheres grávidas. Assim, desconhece-se o risco potencial para o ser humano e a prescrição do fármaco durante os dois primeiros trimestres da gravidez não é recomendada.

Aleitamento:

Não se sabe se a nimesulida é excretada no leite humano. <Medicamento contendo nimesulida> está contra-indicado durante o aleitamento (ver secções 4.3 e 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos do <Medicamento contendo nimesulida> sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, doentes que tenham tonturas, vertigens ou sonolência, após tomarem <Medicamento contendo nimesulida> devem abster-se de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A seguinte lista de efeitos indesejáveis baseia-se nas notificações de ensaios clínicos controlados* (aproximadamente 7.800 doentes) e na vigilância após comercialização, com uma taxa de notificações classificada como muito frequentes (>1/10); frequentes (>1/100, <1/10); pouco frequentes (>1/1.000, <1/100); raros (>1/10.000, <1/1.000), muito raros (<1/10.000), incluindo comunicações isoladas.

Doenças do sangue	Raros	Anemia*
-------------------	-------	---------

		Eosinofilia*
	Muito raros	Trombocitopénia Pancitopénia Púrpura
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	Raros	Hipersensibilidade*
	Muito raros	Anafilaxia
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Raros	Hipercaliémia*
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	Raros	Ansiedade* Nervosismo* Pesadelos*
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Pouco frequentes	Tonturas*
	Muito raros	Cefaleias Sonolência Encefalopatia (síndrome de Reye)
<i>Afecções oculares</i>	Raros	Visão turva*
	Muito raros	Perturbações da visão
<i>Afecções do ouvido e do labirinto</i>	Muito raros	Vertigens
<i>Cardiopatias</i>	Raros	Taquicardia*
<i>Vasculopatias</i>	Pouco frequentes	Hipertensão*
	Raros	Hemorragia* Flutuação da tensão arterial* Rubor*

<i>Doenças respiratórias</i>	Pouco frequentes	Dispneia*
	Muito raros	Asma Broncospasmo
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Frequentes	Diarreia* Náuseas* Vómitos*
	Pouco frequentes	Obstipação* Flatulência* Gastrite*
	Muito raros	Dor abdominal Dispepsia Estomatite Melenas Hemorragia gastrointestinal Úlcera e perfuração duodenal Úlcera e perfuração gástrica
<i>Afecções hepatobiliares (ver 4.4 “ Advertências e precauções especiais de utilização)</i>	Muito raros	Hepatite Hepatite fulminante (incluindo casos fatais) Icterícia Colestase
<i>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Pouco frequentes	Prurido* Erupção cutânea* Aumento da sudação*
	Raros	Eritema* Dermatite*
	Muito raros	Urticária

		Edema angioneurótico Edema da face Eritema multiforme Síndrome de Stevens Johnson Necrólise epidérmica tóxica
<i>Doenças renais e urinárias</i>	Raros	Disúria* Hematúria* Retenção urinária*
	Muito raros	Insuficiência renal Oligúria Nefrite intersticial
<i>Perturbações gerais</i>	Pouco frequentes	Edema*
	Raros	Mal estar* Astenia*
	Muito raros	Hipotermia
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	Frequentes	Aumento das enzimas hepáticas*

* frequência baseada em ensaios clínicos

4.9 Sobredosagem

Os sintomas após uma sobredosagem aguda de AINE são habitualmente limitados à letargia, sonolência, náuseas, vômitos e dor epigástrica, sendo geralmente reversíveis com cuidados de suporte. Pode ocorrer hemorragia gastrointestinal. Embora sendo raro, pode ocorrer hipertensão, insuficiência renal aguda, depressão respiratória e coma. Foram notificadas reacções anafilactóides com a ingestão terapêutica de AINE e estas podem ocorrer após uma sobredosagem.

Após uma sobredosagem com um AINE os doentes devem ser submetidos a uma terapêutica sintomática e de suporte. Não há antídotos específicos. Não há informação disponível em relação à remoção da nimesulida por hemodiálise, mas atendendo ao seu elevado grau de ligação às proteínas plasmáticas (até 97,5%) é improvável que em caso de sobredosagem a diálise seja útil. A emese e/ou carvão activado (60 a 100 g no adulto) e/ou catarse osmótica pode estar indicada em doentes com sintomas observados nas 4 horas seguintes à ingestão ou após uma sobredosagem acentuada. Devido à elevada ligação às proteínas a diurese forçada, a alcalinização da urina, a hemodiálise ou a hemoperfusão podem não ter utilidade. As funções hepática e renal devem ser monitorizadas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico:

Código ATC: MO1AX17

A nimesulida é um anti-inflamatório não esteróide, com propriedades analgésicas e anti-piréticas que actua como um inibidor da enzima ciclo-oxigenase da síntese das prostaglandinas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A nimesulida é bem absorvida quando administrada por via oral. Após administração única de 100 mg de nimesulida atinge-se um nível plasmático máximo de 3-4 mg/l no adulto, após 2-3 horas.

A

AUC=20–35mg h/l. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre estes valores e os observados após a administração de 100 mg duas vezes por dia, durante 7 dias.

Após doses únicas, a nimesulida β -ciclodextrina 400 mg saquetas demonstrou ser bioequivalente ao <Medicamento contendo nimesulida> 100 mg saquetas, no que respeita aos parâmetros AUC e C_{max}. Por outro lado, o t_{1/2} foi praticamente idêntico para ambas as formulações, enquanto que a T_{max} foi de cerca de 1,5 e 2,5 horas para a nimesulida β -ciclodextrina saquetas e o <Medicamento contendo nimesulida>, respectivamente, apresentando a primeira uma absorção mais rápida.

Até 97,5% liga-se às proteínas plasmáticas.

A nimesulida é largamente metabolizada no fígado através de múltiplas vias, incluindo as isoenzimas do citocromo P450 (CYP) 2C9. Portanto, deve ser considerado o potencial para interações medicamentosas no caso de administração concomitante com fármacos metabolizados pela CYP2C9 (ver secção 4.5). O metabolito principal é o derivado para-hidroxí, que também é farmacologicamente activo. O tempo que decorre até ao aparecimento deste metabolito na circulação é curto (cerca de 0,8 horas), mas a sua constante de formação não é elevada, sendo consideravelmente inferior à constante de absorção da nimesulida. A hidroxinimesulida é o único metabolito encontrado no plasma e, quase na totalidade, sob a forma conjugada. O tempo de semi-vida (T_{1/2}) situa-se entre 3,2 e 6 horas.

A nimesulida é principalmente excretada na urina (aproximadamente 50% da dose administrada). Apenas 1 a 3 % é excretada como composto não modificado. A hidroxinimesulida, principal metabolito, é apenas encontrada sob a forma de glucoronato. Aproximadamente 29% da dose é excretada, após metabolização, nas fezes.

Não se verificaram alterações do perfil cinético da nimesulida em idosos, após administração de doses únicas e repetidas.

Num estudo experimental de dose única, realizado em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina 30-80 ml/min) *versus* voluntários saudáveis, os níveis plasmáticos máximos da nimesulida e do seu principal metabolito não foram superiores aos dos voluntários saudáveis. A AUC e o T_{1/2} beta foram 50% superiores, sempre dentro dos limites dos valores cinéticos observados com a nimesulida em voluntários saudáveis. A administração repetida não causou acumulação.

A nimesulida está contra-indicada em doentes com insuficiência hepática (ver secção 4.3).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Em estudos de toxicidade de dose repetida, a nimesulida apresentou toxicidade gastrointestinal, renal e hepática. Em estudos de toxicidade reprodutiva foram observados efeitos teratogénicos e embriotóxicos (malformações esqueléticas, dilatação dos ventrículos cerebrais) com doses não tóxicas para as mães, em coelhos mas não em ratos. Nos ratos observou-se aumento da mortalidade da ninhada no período pós-natal precoce e a nimesulida causou efeitos adversos na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

- 6.1 Lista dos excipientes**
- 6.2 Incompatibilidades**
- 6.3 Prazo de validade**
- 6.4 Precauções especiais de conservação**
- 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**
- 6.6 Instruções de utilização e eliminação**

- 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

- 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO
NIMESULIDA 100 MG OU 200 MG SUPOSITÓRIOS

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

< DENOMINAÇÃO (COMERCIAL) DO MEDICAMENTO > supositórios 200 mg

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada supositório contém 100 mg ou 200 mg de nimesulida.

Excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Supositório: <Específico da companhia>.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da dor aguda.

Tratamento sintomático da osteoartrose dolorosa.

Dismenorreia primária.

4.2 Posologia e modo de administração

<Medicamento contendo nimesulida> deve ser usado durante o menor período de tempo possível, de acordo com a situação clínica.

Adultos: Supositórios 100 mg ou 200 mg de nimesulida: 200 mg, duas vezes por dia.

Idosos: Não é necessário reduzir a dose diária em doentes idosos (ver secção 5.2).

Crianças (<12 anos): <Medicamento contendo nimesulida> está contra-indicado nestes doentes (ver também 4.3).

Adolescentes (de 12 a 18 anos): de acordo com o perfil cinético em adultos e as características farmacodinâmicas da nimesulida, não é necessário um ajuste posológico nestes doentes.

Insuficiência renal: com base na farmacocinética, não é necessário ajuste posológico em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina de 30-80 ml/min); <Medicamento contendo nimesulida> está contra-indicado em caso de insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30ml/min) (ver secções 4.3 e 5.2).

Insuficiência Hepática: o uso de <Medicamento contendo nimesulida> em doentes com insuficiência hepática está contra-indicado (ver secção 5.2).

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade conhecida à nimesulida ou a qualquer dos excipientes do medicamento.
História de reacções de hipersensibilidade (p.ex. broncospasmo, rinite, urticária) em resposta ao ácido acetilsalicílico ou a outros fármacos anti-inflamatórios não esteróides.
História de reacções de hepatotoxicidade à nimesulida.
Úlcera gástrica ou duodenal activa, história de ulceração recorrente ou hemorragia gastrointestinal, hemorragia cerebrovascular ou outras hemorragias activas ou doenças hemorrágicas.
Doenças graves da coagulação.
Insuficiência cardíaca grave.
Insuficiência renal grave.
Insuficiência hepática.
Crianças com idade inferior a 12 anos.
No terceiro trimestre da gravidez e no aleitamento (ver secções 4.6 e 5.3).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O risco de efeitos indesejáveis pode ser reduzido utilizando <Medicamento contendo nimesulida> durante o menor período de tempo possível.
Se não forem observados benefícios o tratamento deverá ser interrompido.

Raramente têm sido notificadas reacções hepáticas graves relacionadas com <Medicamento contendo nimesulida>, incluindo casos fatais muito raros (ver também secção 4.8). O tratamento deve ser interrompido nos doentes que apresentem sintomas compatíveis com lesões hepáticas durante o tratamento com <Medicamento contendo nimesulida> (p.ex. anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, fadiga, urina escura) ou em doentes que desenvolvam alterações nos exames da função hepática. Estes doentes não devem ser reexpostos à nimesulida. Têm sido notificadas situações de lesão hepática, na maioria dos casos reversíveis, após curtas exposições ao fármaco.

A administração concomitante de fármacos conhecidos como hepatotóxicos e o abuso de álcool têm que ser evitados durante o tratamento com <Medicamento contendo nimesulida>, visto poderem aumentar o risco de reacções hepáticas.

Durante o tratamento com <Medicamento contendo nimesulida> os doentes devem ser aconselhados a não tomarem outros analgésicos. Não é recomendada a utilização simultânea de diferentes AINE.

Pode ocorrer hemorragia ou ulceração/perfuração gastrointestinal em qualquer momento durante o tratamento, com ou sem sintomas ou história prévia de acontecimentos gastrointestinais. Se ocorrer uma hemorragia ou ulceração gastrointestinal, a nimesulida deve ser interrompida. A nimesulida deve ser utilizada com precaução em doentes com doenças gastrointestinais, incluindo história de úlcera péptica, história de hemorragia gastrointestinal, colite ulcerosa ou doença de Crohn.

Devem ser tomadas precauções em doentes com insuficiência renal ou cardíaca, dado que a utilização do <Medicamento contendo nimesulida> pode deteriorar a função renal. Em caso de deterioração o tratamento deve ser interrompido (ver também secção 4.5).

Os doentes idosos são particularmente susceptíveis às reacções adversas dos AINE, incluindo hemorragia e perfuração gastrointestinal, insuficiência renal, cardíaca e hepática. Por isso, é aconselhável uma monitorização clínica adequada.

A nimesulida deve ser usada com precaução em doentes com diátese hemorrágica, dado que pode interferir com a função das plaquetas (ver também secção 4.3). Contudo, o <Medicamento contendo nimesulida> não é um substituto do ácido acetilsalicílico na profilaxia da doença cardiovascular.

Os AINE podem mascarar uma febre relacionada com uma infecção bacteriana subjacente.

O uso de <Medicamento contendo nimesulida> pode afectar a fertilidade feminina pelo que não é recomendado em mulheres que pretendam engravidar. Deve ser considerada a interrupção do <Medicamento contendo nimesulida> nas mulheres que têm dificuldade em engravidar ou que estão a ser submetidas a investigação da infertilidade (ver secção 4.6).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Interações farmacodinâmicas

Os doentes tratados com <Medicamento contendo nimesulida> e varfarina ou agentes anticoagulantes similares, ou ácido acetilsalicílico têm um risco aumentado de complicações hemorrágicas. Por isso, esta associação não é recomendada (ver também secção 4.4) e está contraindicada em doentes com alterações graves da coagulação (ver também 4.3). Se a associação não puder ser evitada, a actividade anticoagulante deve ser cuidadosamente monitorizada.

Interações farmacodinâmicas/farmacocinéticas com diuréticos

Em indivíduos saudáveis, a nimesulida diminui transitoriamente o efeito da furosemida na excreção do sódio e, em menor grau, na excreção do potássio e reduz a resposta ao diurético.

A administração simultânea de nimesulida e furosemida resulta numa diminuição (cerca de 20%) da AUC e da excreção cumulativa da furosemida, sem afectar a sua depuração renal.

O uso concomitante de furosemida e <Medicamento contendo nimesulida> requer precauções em doentes renais ou cardíacos susceptíveis, conforme descrito na secção 4.4.

Interações farmacocinéticas com outros medicamentos

Tem sido notificado que os fármacos anti-inflamatórios não esteróides diminuem a depuração do lítio, com a conseqüente elevação dos níveis plasmáticos e toxicidade do lítio. Se <Medicamento contendo nimesulida> for prescrito a um doente submetido a tratamento com lítio, os níveis de lítio deverão ser cuidadosamente monitorizados.

Foram também estudadas *in vivo* as potenciais interações farmacocinéticas com a glibenclamida, teofilina, varfarina, digoxina, cimetidina e um anti-ácido (i.e. uma associação de hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio). Não foram observadas interações clinicamente significativas.

A nimesulida inibe o CYP2C9. As concentrações plasmáticas dos fármacos que são substratos desta enzima podem aumentar quando o <Medicamento contendo nimesulida> é usado concomitantemente.

Recomenda-se precaução se a nimesulida for usada num período inferior a 24 horas antes ou após o tratamento com metotrexato porque os níveis séricos do metotrexato podem aumentar e resultar num aumento da sua toxicidade.

Devido ao seu efeito nas prostaglandinas renais, os inibidores da síntese das prostaglandinas, como a nimesulida, podem aumentar a nefrotoxicidade das ciclosporinas.

Efeitos de outros fármacos na nimesulida

Estudos *in vitro* mostraram que a tolbutamida, o ácido salicílico e o ácido valpróico deslocaram a nimesulida dos locais de ligação. Contudo, apesar de um possível efeito nos níveis plasmáticos, estas interações não demonstraram significado clínico.

4.6 Gravidez e aleitamento

O uso de <Medicamento contendo nimesulida> está contra-indicado no terceiro trimestre de gravidez (ver secção 4.3).

Tal como os outros AINE, o <Medicamento contendo nimesulida> não é recomendado em mulheres que pretendam engravidar (ver secção 4.4).

Como acontece com outros AINE conhecidos por inibirem a síntese das prostaglandinas, a nimesulida pode causar um encerramento prematuro do *ductus arteriosus*, hipertensão pulmonar, oligúria, oligoâmnios, aumento do risco de hemorragia, inércia uterina e edema periférico. Existem comunicações isoladas de insuficiência renal em recém-nascidos de mulheres a tomarem nimesulida na fase final da gravidez.

Os estudos em coelhos mostraram uma toxicidade reprodutiva atípica (ver secção 5.3) e não há dados adequados disponíveis do uso de medicamentos contendo nimesulida em mulheres grávidas. Assim, desconhece-se o risco potencial para o ser humano e a prescrição do fármaco durante os dois primeiros trimestres da gravidez não é recomendada.

Aleitamento:

Não se sabe se a nimesulida é excretada no leite humano. <Medicamento contendo nimesulida> está contra-indicado durante o aleitamento (ver secções 4.3 e 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos do <Medicamento contendo nimesulida> sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, doentes que tenham tonturas, vertigens ou sonolência, após tomarem <Medicamento contendo nimesulida> devem abster-se de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A seguinte lista de efeitos indesejáveis baseia-se nas notificações de ensaios clínicos controlados* (aproximadamente 7.800 doentes) e na vigilância após comercialização, com uma taxa de notificações classificada como muito frequentes (>1/10); frequentes (>1/100, <1/10), pouco frequentes (>1/1.000, <1/100); raros (>1/10.000, <1/1.000), muito raros (<1/10.000), incluindo comunicações isoladas.

<i>Doenças do sangue</i>	Raros	Anemia* Eosinofilia*
	Muito raros	Trombocitopénia Pancitopénia Púrpura
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	Raros	Hipersensibilidade*
	Muito raros	Anafilaxia
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Raros	Hipercaliémia*
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	Raros	Ansiedade* Nervosismo* Pesadelos*
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Pouco frequentes	Tonturas*
	Muito raros	Cefaleias Sonolência

		Encefalopatia (síndrome de Reye)
<i>Afecções oculares</i>	Raros	Visão turva*
	Muito raros	Perturbações da visão
<i>Afecções do ouvido e do labirinto</i>	Muito raros	Vertigens
<i>Cardiopatias</i>	Raros	Taquicardia*
<i>Vasculopatias</i>	Pouco frequentes	Hipertensão*
	Raros	Hemorragia* Flutuação da tensão arterial* Rubor*

Doenças respiratórias	Pouco frequentes	Dispneia*
	Muito raros	Asma Broncospasmo
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Frequentes	Diarreia* Náuseas* Vómitos*
	Pouco frequentes	Obstipação* Flatulência* Gastrite*
	Muito raros	Dor abdominal Dispepsia Estomatite Melenas Hemorragia gastrointestinal Úlcera e perfuração duodenal Úlcera e perfuração gástrica
<i>Afecções hepatobiliares</i> (ver 4.4 “ Advertências e precauções especiais de utilização)	Muito raros	Hepatite Hepatite fulminante (incluindo casos fatais) Icterícia Colestase
<i>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Pouco frequentes	Prurido* Erupção cutânea* Aumento da sudção*
	Raros	Eritema* Dermatite*
	Muito raros	Urticária Edema angioneurótico Edema da face Eritema multiforme Síndrome de Stevens Johnson Necrólise epidérmica tóxica
<i>Doenças renais e urinárias</i>	Raros	Disúria* Hematúria* Retenção urinária*
	Muito raros	Insuficiência renal Oligúria Nefrite intersticial
<i>Perturbações gerais</i>	Pouco frequentes	Edema*
	Raros	Mal estar*

		Astenia*
	Muito raros	Hipotermia
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	Frequentes	Aumento das enzimas hepáticas*

*frequência baseada em estudos clínicos

4.9 Sobredosagem

Os sintomas após uma sobredosagem aguda de AINE são habitualmente limitados à letargia, sonolência, náuseas, vômitos e dor epigástrica, sendo geralmente reversíveis com cuidados de suporte. Pode ocorrer hemorragia gastrointestinal. Embora sendo raro, pode ocorrer hipertensão, insuficiência renal aguda, depressão respiratória e coma. Foram notificadas reacções anafilactóides com a ingestão terapêutica de AINE e estas podem ocorrer após uma sobredosagem.

Após uma sobredosagem com um AINE os doentes devem ser submetidos a uma terapêutica sintomática e de suporte. Não há antídotos específicos. Não há informação disponível em relação à remoção da nimesulida por hemodiálise, mas atendendo ao seu elevado grau de ligação às proteínas plasmáticas (até 97,5%) é improvável que em caso de sobredosagem a diálise seja útil. A emese e/ou carvão activado (60 a 100 g no adulto) e/ou catarse osmótica podem estar indicadas em doentes com sintomas observados nas 4 horas seguintes à ingestão ou após uma sobredosagem acentuada. Devido à elevada ligação às proteínas a diurese forçada, a alcalinização da urina, a hemodiálise ou a hemoperfusão podem não ter utilidade. As funções hepática e renal devem ser monitorizadas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico:

Código ATC: MO1AX17

A nimesulida é um anti-inflamatório não esteróide, com propriedades analgésicas e anti-piréticas que actua como um inibidor da enzima ciclo-oxigenase da síntese das prostaglandinas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após administração única de <Medicamento contendo nimesulida> 200 mg supositórios, atinge-se um nível plasmático máximo de cerca de 2 mg/l ao fim de 4 horas, com uma AUC média de 27 mg h/l. Os valores correspondentes no estado estacionário foram uma C_{max} de cerca de 3 mg/L, T_{max} = 4 horas e AUC de 25 mg h/L. Além disso, o <Medicamento contendo nimesulida> 200 mg supositórios revelou-se bioequivalente ao <Medicamento contendo nimesulida> 100 mg comprimidos, embora apresentem um T_{max} maior e uma menor C_{max}.

Até 97,5% liga-se às proteínas plasmáticas.

A nimesulida é largamente metabolizada no fígado através de múltiplas vias, incluindo as isoenzimas do citocromo P450 (CYP) 2C9. Portanto, deve ser considerado o potencial para interacções medicamentosas no caso de administração concomitante com fármacos metabolizados pela CYP2C9 (ver secção 4.5). O metabolito principal é o derivado para-hidroxi, que também é farmacologicamente activo. O tempo que decorre até ao aparecimento deste metabolito na circulação é curto (cerca de 0,8 horas), mas a sua constante de formação não é elevada, sendo consideravelmente inferior à constante de absorção da nimesulida. A hidroxinimesulida é o único

metabolito encontrado no plasma e, quase na totalidade, sob a forma conjugada. O tempo de semi-vida ($T_{1/2}$) situa-se entre 3,2 e 6 horas.

A nimesulida é principalmente excretada na urina (aproximadamente 50% da dose administrada). Apenas 1 a 3 % é excretada como composto não modificado. A hidroxinimesulida, principal metabolito, é apenas encontrada sob a forma de glucoronato. Aproximadamente 29% da dose é excretada, após metabolização, nas fezes.

Não se verificaram alterações do perfil cinético da nimesulida em idosos, após administração de doses únicas e repetidas.

Num estudo experimental de dose única, realizado em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina 30-80 ml/min) *versus* voluntários saudáveis, os níveis plasmáticos máximos da nimesulida e do seu principal metabolito não foram superiores aos dos voluntários saudáveis. A AUC e o $T_{1/2}$ beta foram 50% superiores, sempre dentro dos limites dos valores cinéticos observados com a nimesulida em voluntários saudáveis. A administração repetida não causou acumulação.

A nimesulida está contra-indicada em doentes com insuficiência hepática (ver secção 4.3).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Em estudos de toxicidade de dose repetida, a nimesulida apresentou toxicidade gastrointestinal, renal e hepática. Em estudos de toxicidade reprodutiva foram observados efeitos teratogénicos e embriotóxicos (malformações esqueléticas, dilatação dos ventrículos cerebrais) com doses não tóxicas para as mães, em coelhos mas não em ratos. Nos ratos observou-se aumento da mortalidade da ninhada no período pós-natal precoce e a nimesulida causou efeitos adversos na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

6.2 Incompatibilidades

6.3 Prazo de validade

6.4 Precauções especiais de conservação

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

6.6 Instruções de utilização e eliminação

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

NIMESULIDE 3% GEL/ CREME

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

< DENOMINAÇÃO (COMERCIAL) DO MEDICAMENTO >

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Nimesulida 3% gel/ creme contém 3% p/p de nimesulida (1g de gel/ creme contém 30 mg de nimesulida).

Excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Gel: <Específico da companhia>.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Alívio sintomático da dor associada a entorses e tendinites agudas traumáticas.

4.2 Posologia e modo de administração

Adultos: Nimesulida 3% gel/ creme (habitualmente 3g, correspondendo a uma linha de 6-7 cm de comprimento) deve aplicar-se numa fina camada sobre a área afectada, 2-3 vezes ao dia, e massajar até à completa absorção.

A duração do tratamento deve ser de 7 a 15 dias.

Crianças com menos de 12 anos: Nimesulida 3% gel/ creme não foi estudado em crianças. O medicamento não deve ser usado em crianças por não ter sido estabelecida a sua segurança e eficácia (ver secção 4.3).

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade conhecida à nimesulida ou a qualquer dos excipientes do gel/ creme.

Uso em doentes nos quais a aspirina ou outros medicamentos inibidores da síntese das prostaglandinas induziram reacções alérgicas tais como rinite, urticária ou broncospasmo.

Uso em soluções de continuidade da pele ou em presença de infecção local.

Uso simultâneo com outros cremes tópicos.

Uso em crianças com idade inferior a 12 anos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Nimesulida 3% gel/ creme não deve ser aplicado sobre feridas da pele ou lesões abertas.

Nimesulida 3% gel/ creme não deve entrar em contacto com os olhos ou mucosas; no caso de haver um contacto accidental, lave imediatamente com água.

O medicamento nunca deve ser ingerido. As mãos devem ser lavadas após a aplicação do Gel.

Nimesulida 3% gel/ creme não deve ser usado com pensos oclusivos.

Nimesulida 3% gel/ creme não é recomendado em crianças com idade inferior aos 12 anos (ver secção 4.3).

Os efeitos indesejáveis podem ser reduzidos utilizando a dose mínima eficaz durante o menor período de tempo possível.

Os doentes com hemorragia gastrointestinal, úlcera péptica activa ou suspeita, disfunção hepática ou renal grave, alterações graves da coagulação ou com insuficiência cardíaca grave/não controlada devem ser tratados com precaução.

Deve ser usada precaução especial quando se tratam doentes com hipersensibilidade conhecida a outros AINE, uma vez que a nimesulida 3% gel/ creme não foi estudada em indivíduos com hipersensibilidade. Não pode ser excluída a possibilidade destes doentes desenvolverem hipersensibilidade durante o tratamento.

Uma vez que pode ocorrer uma sensação de queimadura e excepcionalmente fotodermatite com outros AINE tópicos, deve ser também prestada especial atenção durante o tratamento com Nimesulida 3% gel/ creme.

Os doentes devem ser prevenidos contra a exposição directa à luz solar e solários de modo a reduzir o risco de fotossensibilidade.

Se os sintomas persistirem ou a situação se agravar, deve consultar-se o médico.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não são conhecidas ou esperadas interações entre Nimesulida 3% gel/ creme e outros medicamentos, pela via de administração tópica.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados relevantes sobre a utilização tópica do <Medicamento contendo nimesulida> em mulheres grávidas ou durante o aleitamento. Assim, Nimesulida 3% gel/ creme não deve ser utilizado durante a gravidez ou aleitamento, a menos que tal seja claramente necessário.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos de Nimesulida 3% gel/ creme sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A seguinte lista de efeitos indesejáveis baseia-se nas notificações de ensaios clínicos, num limitado número de doentes, onde foram notificadas reacções locais ligeiras. A taxa de notificações é classificada como muito frequentes (>1/10); frequentes (>1/100, <1/10), pouco frequentes (>1/1.000, <1/100); raros (>1/10.000, <1/1.000), muito raros (<1/10.000), incluindo comunicações isoladas.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos (ver também secção 4.4)	Frequentes	Prurido Eritema
--	------------	--------------------

4.9 Sobredosagem

Não são esperadas intoxicações com nimesulida decorrentes da aplicação tópica de Nimesulida 3% gel ou creme, especialmente porque os níveis plasmáticos mais elevados da nimesulida após a aplicação de Nimesulida 3% gel/ creme, são bastante inferiores aos encontrados após a administração sistêmica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico:
Código ATC: MO2AA.

Anti-inflamatório não esteróide (AINE), para uso tópico.

A nimesulida é um inibidor da enzima ciclo-oxigenase da síntese das prostaglandinas. A ciclo-oxigenase produz as prostaglandinas, estando algumas delas implicadas no desenvolvimento e manutenção da inflamação.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Quando Nimesulida 3% gel é aplicado topicamente, as concentrações plasmáticas de nimesulida são muito baixas comparativamente às obtidas após uma administração oral. Após uma aplicação única de 200 mg de nimesulida, na forma de gel, o nível plasmático máximo registado foi de 9,77 ng/ml, após 24 horas. Não foi detectado o principal metabolito 4-hidroxi-nimesulida. No estado estacionário (dia 8) as concentrações plasmáticas máximas foram mais elevadas (37.25 + 13.25 ng/ml), mas quase 100 vezes inferiores às observadas após administração oral repetida.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A tolerância local e o potencial de irritação e sensibilização de Nimesulida 3% gel foram testados em vários modelos animais conhecidos. Os resultados destes estudos indicam que Nimesulida 3% gel é bem tolerado.

Os dados pré-clínicos da nimesulida administrada sistemicamente não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Em estudos de toxicidade de doses repetidas a nimesulida apresentou toxicidade gastrointestinal, renal e hepática.

Em estudos de toxicidade reprodutiva foram observados efeitos teratogénicos e embriotóxicos (malformações esqueléticas, dilatação dos ventrículos cerebrais), com doses não tóxicas para as mães, em coelhos mas não em ratos. Nos ratos observou-se aumento da mortalidade da ninhada no período pós-natal precoce e a nimesulida causou efeitos adversos na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

- 6.2 Incompatibilidades**
- 6.3 Prazo de validade**
- 6.4 Precauções especiais de conservação**
- 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**
- 6.6 Instruções de utilização e eliminação**

- 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

- 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**