

**NIVUX<sup>®</sup>**  
**nimesulida + pantoprazol sódico sesqui-hidratado**

**EMS S/A**

**Comprimido**

**100 mg + 20 mg**

## I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**NIVUX®**

nimesulida + pantoprazol sódico sesqui-hidratado

### APRESENTAÇÕES

Comprimido de 100 mg + 20 mg. Embalagem contendo 6, 10 e 12 comprimidos.

### USO ORAL

#### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 100 mg + 20 mg contém:

nimesulida.....	100,000 mg
pantoprazol sódico sesqui-hidratado*.....	22,556 mg
excipiente** q.s.p.....	1 com

\*equivalente a 20,000 mg de pantoprazol.

\*\*lactose monohidratada, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, docusato de sódio, hiprolose, estearato de magnésio, manitol, crospovidona, povidona, carbonato de sódio, dióxido de silício, copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de etila, talco, bicarbonato de sódio, laurilsulfato de sódio, estearato de cálcio, hipromelose, macrogol, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo e simeticona.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de uma variedade de condições que requeiram atividade anti-inflamatória (contra a inflamação) e analgésica (contra a dor) em pacientes com risco de desenvolver úlceras gástricas (no estômago) ou duodenais (no duodeno) associadas ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo clínico fase III, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo cego, avaliou a eficácia e a segurança da associação em dose fixa de nimesulida 100 mg + pantoprazol 20 mg comparado ao naproxeno 500 mg + esomeprazol 20 mg em 490 pacientes com sintomas de dor causados por doenças osteoarticulares durante 14 dias de tratamento. Este estudo demonstrou que, em relação à eficácia, o tratamento com nimesulida 100 mg + pantoprazol 20 mg é comparável ao naproxeno 500 mg + esomeprazol 20 mg e a ocorrência de eventos adversos durante o tratamento também não apresentou diferença estatística entre os grupos de tratamento. Dos 399 participantes que completaram o estudo, 6 foram descontinuados por toxicidade devido a eventos adversos no grupo naproxeno 500 mg + esomeprazol 20 mg e apenas 5 no grupo nimesulida 100 mg + pantoprazol 20 mg. A porcentagem estimada de aumento de ocorrência de queixas dispépticas com o uso do medicamento naproxeno 500 mg + esomeprazol 20 mg ao final de 14 dias de tratamento foi de 5,1%, enquanto que no grupo nimesulida 100 mg + pantoprazol 20 mg foi de 4%. Portanto, a associação nimesulida 100 mg + pantoprazol 20 mg demonstrou eficácia e segurança na população estudada.

Ref: Estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo cego, para avaliação da eficácia da associação em dose fixa de nimesulida 100 mg + pantoprazol 20 mg comparado ao naproxeno 500 mg + esomeprazol 20 mg em pacientes com sintomas de dor causados por doenças osteoarticulares. Data on file EMS.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Propriedades Farmacodinâmicas:

#### 1) nimesulida

A nimesulida (4'-nitro-2'-fenoximetanosulfonânida) é um fármaco anti-inflamatório não esteroide (AINE) que pertence à classe das sulfonânidas 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 ciclooxigenase. 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<sub>2</sub>), “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.

#### **2) pantoprazol**

O pantoprazol é um inibidor da bomba de prótons, isto é, promove inibição específica e dose-dependente da enzima gástrica H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPase, responsável pela secreção de ácido clorídrico pelas células parietais do estômago. Sua substância ativa é um benzimidazol substituído que, após absorção, se acumula no compartimento ácido das células parietais. É então convertido em sua forma ativa, uma sulfonamida cíclica, que se liga à H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPase (bomba prótonica), causando uma potente e prolongada supressão da secreção ácida basal e estimulada. Tal como os outros inibidores da bomba de prótons e inibidores do receptor H<sub>2</sub>, pantoprazol causa uma redução da acidez no estômago e, conseqüentemente, um aumento da gastrina proporcional à redução da acidez. O aumento de gastrina é reversível. O pantoprazol não atua nos receptores de histamina, de acetilcolina ou de gastrina, mas na etapa final da secreção ácida, independentemente do seu estímulo. A organoespecificidade e a seletividade de pantoprazol decorrem do fato de somente exercer plenamente sua ação em meio ácido (pH < 3), mantendo-se praticamente inativo em valores de pH mais elevados. Conseqüentemente, seus completos efeitos farmacológicos e terapêuticos somente podem ser alcançados nas células parietais secretoras de ácido. Por meio de um mecanismo de "feedback", esse efeito diminui à medida que a secreção ácida é inibida. O efeito é o mesmo se a substância ativa for administrada por via intravenosa ou por via oral. O início de sua ação se dá logo após a administração da primeira dose e o efeito máximo é cumulativo, ocorrendo dentro de três dias. A produção ácida total é restabelecida três dias após a interrupção da medicação.

#### **Dados pré-clínicos**

Carcinogênese, mutagênese, diminuição da fertilidade: Os dados dos estudos pré-clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade. Nos estudos de carcinogenicidade de dois anos em ratos observaram-se neoplasias neuroendócrinas. Além disso, foram encontrados papilomas de células escamosas no estômago (forestomach) do rato. O mecanismo que leva à formação de carcinoides gástricos por benzimidazóis substituídos foi cuidadosamente investigado e pode-se concluir que se trata de uma reação secundária aos níveis séricos de gastrina massivamente elevados que ocorrem em ratos durante o tratamento crônico com dose elevada. Nos estudos com roedores, de dois anos, foi observado um aumento do número de tumores hepáticos em ratos e camundongos fêmeas e foi interpretado como sendo devido à alta taxa de metabolização do pantoprazol no fígado.

Toxicologia e/ou Farmacologia Animal: Foi observado um ligeiro aumento das alterações neoplásicas da tireoide no grupo de ratos que receberam a dose mais elevada (200 mg/kg). A ocorrência destas neoplasias está associada com as alterações induzidas pelo pantoprazol na metabolização da tiroxina no fígado de rato. Como a dose terapêutica para o homem é baixa, não são esperados efeitos adversos para a tireoide. Em estudos de reprodução em animais, os sinais de toxicidade fetal leve foram observados em doses acima de 5 mg/kg. As investigações não revelaram qualquer evidência de diminuição da fertilidade ou efeitos teratogênicos. A penetração na placenta foi investigada em ratos e observou-se seu aumento com o avanço da gestação. Como resultado, a concentração de pantoprazol no feto é aumentada pouco antes do nascimento.

#### **Propriedades Farmacocinéticas:**

Através de estudo comparativo com comprimidos gastrorresistentes de 20 mg de pantoprazol sódico sesqui-hidratado administrados concomitantemente com comprimidos de liberação convencional de 100 mg de nimesulida em indivíduos sadios sob a condição de jejum, evidenciou-se que os perfis farmacocinéticos dos dois fármacos não são alterados consideravelmente quando comparados contra a administração dos medicamentos isoladamente.

Quando administrada concomitantemente com o pantoprazol sódico sesqui-hidratado a nimesulida continua sendo bem absorvida após administração oral. Após uma única dose de 100 mg de nimesulida administrada com 20 mg de pantoprazol sódico sesqui-hidratado um pico de concentração plasmática de aproximadamente 6 mg/l é alcançado em adultos após 2 horas. Como o pantoprazol não exerce efeito indutor ou inibidor sobre a farmacocinética da nimesulida, a ASC se mantém em aproximadamente 44 mg por L.h. A média da meia vida terminal ( $t_{1/2\beta}$ ) da nimesulida está em torno de 4,80 horas em adultos. A velocidade de eliminação ( $K_{el}$ ) da nimesulida determinada quando associada com pantoprazol sódico sesqui-hidratado é de 0,158 h-L.

Da mesma forma, a cinética plasmática de pantoprazol sódico sesqui-hidratado não é influenciada quando administrada concomitantemente com nimesulida. Aproximadamente em 2,5 horas após a administração via oral, são alcançadas concentrações plasmáticas máximas de 1,4 mg/L. A meia vida de eliminação é de 1,2 horas com uma velocidade de eliminação ( $K_{el}$ ) em torno de aproximadamente 0,60 h-L. Como a farmacocinética do pantoprazol não sofre efeito indutor ou inibidor causado pela administração concomitante de nimesulida, a ASC se mantém em aproximadamente 2,30 mg por L.h.

Tanto a variabilidade intraindividual do pantoprazol sódico sesqui-hidratado quanto a da nimesulida apresenta-se baixa. Considerando os valores de  $C_{max}$  e AUC tem-se respectivamente: 20%; 16% para pantoprazol e 10%;15% para nimesulida. Portanto, variações nas concentrações plasmáticas não são esperadas.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**NIVUX®** contém nimesulida e pantoprazol, assim apresentando as seguintes contraindicações:

##### **1) nimesulida**

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.

##### **2) pantoprazol**

O pantoprazol não deve ser usado em casos de hipersensibilidade conhecida aos componentes da fórmula, ou a benzimidazóis substituídos.

**NIVUX® é contraindicado para menores de 18 anos.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**NIVUX®** contém nimesulida e pantoprazol, assim apresentando as seguintes advertências:

##### **1) nimesulida**

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

O uso de outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) durante o tratamento com nimesulida não é recomendado. O uso associado aos analgésicos deve ser sob a orientação de um profissional de saúde.

O uso da nimesulida por pessoas que tenham problemas com uso abusivo de álcool ou em conjunto com medicamentos ou outras substâncias conhecidas, as quais tenham potencial para causar danos ao fígado é desaconselhado, pois há risco aumentado de ocorrência de reações hepáticas.

##### **Populações especiais**

##### **Uso em pacientes com problemas hepáticos (que tenham problemas no fígado)**

Raramente nimesulida tem sido associado com reações hepáticas sérias, incluindo casos fatais muito raros. Se você teve sintomas compatíveis com problemas do fígado durante o tratamento com nimesulida (por exemplo, anorexia – falta de apetite, náusea - enjojo, vômitos, dor abdominal – dor na barriga, fadiga - cansaço, urina escura ou icterícia – coloração amarelada na pele e olhos) deve ser cuidadosamente monitorado pelo seu médico.

Se você apresentar exames de função hepática (do fígado) anormais, deve descontinuar o tratamento. E, neste caso,

o tratamento com a nimesulida. Reações adversas hepáticas (do fígado) relacionadas à droga foram relatadas após períodos de tratamento menores de um mês. Dano hepático (ao fígado), reversível na maioria dos casos, foi verificado após curta exposição ao medicamento.

A nimesulida não deve ser usada em conjunto com drogas que potencialmente causem danos ao fígado. Deve-se ter cuidado com pacientes que apresentem anormalidades hepáticas, particularmente se houver intenção de administrar nimesulida em combinação com outras drogas que possam causar alteração do fígado.

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

#### **Uso em pacientes com distúrbios de coagulação:**

Como os anti-inflamatórios não esteroidais como o nimesulida podem interferir na agregação plaquetária (junção das plaquetas para cessar um sangramento), estes devem ser utilizados com cuidado caso você tenha diátese hemorrágica (tendência ao sangramento sem causa aparente), hemorragia intracraniana (sangramento no cérebro) e alterações da coagulação como, por exemplo, hemofilia (doença da coagulação) e predisposição a sangramento.

#### **Uso em pacientes com distúrbios gastrintestinais (problemas no estômago e/ou intestinos):**

Em raras situações, nas quais ulcerações (feridas) ou sangramentos gastrintestinais (do estômago e/ou intestinos) ocorrem em pacientes tratados com nimesulida, o medicamento deve ser suspenso. Assim como com outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), sangramento gastrintestinal (do estômago e/ou intestinos) ou ulceração/perfuração podem ocorrer a qualquer tempo durante o tratamento, com ou sem sintomas de aviso ou história anterior de eventos gastrintestinais (do estômago e/ou intestinos). Caso ocorra sangramento gastrintestinal ou ulceração, o tratamento deverá ser interrompido.

Se você tem distúrbios gastrintestinais (do estômago e/ou intestinos), incluindo histórico de úlcera péptica (lesão no estômago e/ou intestinos), de hemorragia gastrintestinal (sangramento do estômago e/ou intestinos), colite ulcerativa ou doença de Crohn (doenças inflamatórias do intestino) a nimesulida deverá ser utilizada com cuidado.

#### **Uso em pacientes com insuficiência renal ou cardíaca (mau funcionamento dos rins ou do coração):**

Se você tem insuficiência renal ou cardíaca, cuidado é requerido, pois o uso de anti-inflamatórios não esteroidais como nimesulida pode resultar em piora da função dos rins. A avaliação dessa função deve ser feita pelo seu médico antes do início do tratamento e depois regularmente. No caso de piora, o tratamento deve ser interrompido.

Como os outros anti-inflamatórios não esteroidais, a nimesulida está associada ao risco de efeitos adversos cardiovasculares deve ser usada com cuidado caso você tenha insuficiência cardíaca congestiva (mau funcionamento do coração), hipertensão (pressão alta), prejuízo da função renal, pois desta forma, pode acontecer uma redução no fluxo de sangue nos rins.

Como o medicamento é eliminado principalmente pelos rins, este deve ser administrado com cuidado caso você tenha prejuízo da função hepática ou renal (do fígado ou rins).

Em caso de problema grave na função dos rins o medicamento é contraindicado.

#### **Uso em idosos:**

Pacientes idosos são particularmente sensíveis a reações adversas dos anti-inflamatórios não esteroidais como o nimesulida, incluindo hemorragia (sangramento) e perfuração gastrintestinal (perfuração do estômago e/ou intestinos), alteração das funções dos rins, do coração e do fígado. Não existem estudos que avaliem comparativamente como a nimesulida age no organismo de idosos e jovens.

O uso prolongado de nimesulida em idosos não é recomendado. Se o tratamento prolongado for necessário você deve ser regularmente monitorado pelo seu médico. Só febre, isoladamente, não é indicação para uso de nimesulida.

#### **Uso em pacientes com distúrbios oculares (dos olhos):**

Se você tem história de perturbações oculares (dos olhos) devido ao uso de outros anti-inflamatórios não-esteroides, o tratamento deve ser suspenso e exames oftalmológicos (dos olhos) realizados 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 broncoespasmo (estreitamento dos brônquios que causa dificuldade para respirar) 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.

**2) pantoprazol****Malignidade gástrica:**

A resposta sintomática ao pantoprazol não exclui a presença de malignidade gástrica.

Antes de se iniciar o tratamento, é necessário excluir a possibilidade de haver úlcera gástrica maligna ou doenças malignas do esôfago, já que o tratamento com pantoprazol pode aliviar os sintomas e retardar o diagnóstico. Caso os sintomas persistam apesar de tratamento adequado, informe o médico para providenciar investigações adicionais.

Em terapia de longo prazo, especialmente quando o tratamento exceder um ano, recomenda-se acompanhamento médico regular.

***Clostridium difficile*:**

O tratamento com IBP pode estar associado a um risco aumentado de infecção por *Clostridium difficile*.

Como todos os inibidores de bomba de próton, o pantoprazol pode aumentar a contagem de bactérias normalmente presentes no trato gastrointestinal superior. Por este motivo, o tratamento com pantoprazol pode levar a um leve aumento do risco de infecções gastrointestinais causadas por bactérias como *Salmonella*, *Campylobacter* e *C. difficile*.

**Fratura óssea:**

O tratamento com os inibidores de bomba de próton pode estar associado a um risco aumentado de fraturas relacionadas à osteoporose do quadril, punho ou coluna vertebral. O risco de fratura foi maior nos pacientes que receberam altas doses, definidas como doses múltiplas diárias, e terapia a longo prazo com IBP (um ano ou mais).

**Hipomagnesemia (valor baixo do magnésio no sangue):**

A hipomagnesemia tem sido raramente relatada em pacientes tratados com IBP por pelo menos três meses (na maioria dos casos, após um ano de terapia). Consequências graves da hipomagnesemia incluem tétano, arritmia (falta de regularidade nos batimentos do coração) e convulsão.

**Influência na absorção de vitamina B12:**

O tratamento diário com qualquer medicação ácido-supressora, por períodos prolongados (vários anos) pode levar à má absorção da vitamina B12. A deficiência dessa vitamina deve ser considerada em pacientes com a Síndrome de Zollinger-Ellison e outras patologias hipersecretórias que necessitam de tratamento a longo prazo, em pacientes com reservas corporais reduzidas ou fatores de risco para a absorção reduzida de vitamina B12 (como os idosos), em tratamento de longo prazo ou se sintomas clínicos relevantes são observados.

**Pacientes idosos:**

O pantoprazol pode ser utilizado por pessoas com mais de 65 anos, porém a dose de 40 mg ao dia não deve ser excedida.

**Pacientes com insuficiência hepática:**

Em pacientes com problemas graves do fígado (insuficiência hepática grave), o pantoprazol deve ser administrado somente com acompanhamento regular do seu médico e a dose de um comprimido de 20 mg ao dia não deve ser excedida. Se houver aumento nos valores das enzimas hepáticas, o tratamento deve ser descontinuado.

**Pacientes com insuficiência renal:**

Em pacientes com insuficiência renal, pantoprazol deve ser administrado somente com acompanhamento do seu médico e a dose diária de 40 mg não deve ser excedida.

Dirigir e operar máquinas: Não se espera que pantoprazol afete adversamente a habilidade de dirigir e operar máquinas. Reações adversas como tontura e distúrbios visuais podem ocorrer. Se afetado, o paciente não deve dirigir nem operar máquinas.

**Gravidez e lactação:**

Não há nenhum dado adequado de uso do medicamento em mulheres grávidas. Dessa forma, o risco potencial de seu uso em mulheres gestantes é desconhecido, portanto para a prescrição de NIVUX® devem ser avaliados os benefícios previstos para a gestante contra os possíveis riscos tanto para o embrião ou feto.

A prescrição de AINEs entre a 20ª e 30ª semana de gestação deve ser limitada e, a partir de 30 semanas de gestação, a prescrição deve ser evitada. Porém, se o tratamento com AINEs for considerado necessário, deve ser utilizada a menor dose efetiva durante o menor período de tempo possível. Deve-se considerar o monitoramento do líquido amniótico caso o tratamento com AINEs exceda 48 horas, e o tratamento deve ser descontinuado se oligoidrânio for encontrado.

Se utilizados durante o segundo ou terceiro trimestre da gravidez (em especial, a partir de, aproximadamente, a vigésima semana), os AINEs podem causar disfunção renal fetal que pode resultar na redução do volume de líquido amniótico ou oligoidrânio em casos graves. Tais efeitos podem ocorrer logo após o início do tratamento e são geralmente reversíveis. As mulheres grávidas utilizando nimesulida devem ser cuidadosamente monitoradas quanto ao volume de líquido amniótico.

O uso de NIVUX® 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. Estudos em animais mostraram a excreção do pantoprazol no leite materno. A excreção de pantoprazol no leite materno tem sido reportada. NIVUX® é contraindicado durante a amamentação.

**Categoria C de risco na gravidez - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:**

### **Interação Medicamento-Medicamento:**

#### **1) nimesulida**

**Gravidade:** Maior

**Efeito da interação:** É necessário cautela se nimesulida 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 de mielossupressão, nefrotoxicidade e toxicidade gastrointestinal.

**Medicamento:** pemetrexede.

**Efeito da interação:** Aumento do risco de sangramento.

**Medicamentos:** apixabana, ardeparina, acebutolol, certoparina, citalopram, clopidogrel, clovoxamina, dalteparina, danaparoides, desirudina, duloxetina, enoxaparina, eptifibatida, escitalopram, femoxetina, flesinoxano, fluoxetina, ginkgo biloba, heparina, levomilnaciprana, milnaciprana, nadroparina, nefazodona, parnaparina, paroxetina, polissulfato sódico de pentosana, pentoxifilina, prasugrel, proteína C, reviparina, rivaroxabana, ticlopidina, tinzaparina, venlafaxina, vilazodona, vortioxetina, zimeldina,

**Efeito da interação:** Aumento do risco de sangramento gastrointestinal.

**Medicamentos:** abciximabe, argatrofana, bivalirudina, cilostazol, dipiridamol, fondaparinux, lepirudina, tirofibana.

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

**Medicamento:** 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:** tacrolimo

**Gravidade:** Moderada

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

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

**Medicamentos:** furosemida, azossemida, 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:** acebutolol, alacepril, alprenolol, anlodipino, arotinolol, atenolol, azilsartana medoxomila, bufenolol, benazepril, bepridil, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bupranolol, candesartana cilexetila, captopril, carteolol, carvedilol, celiprolol, cilazapril, delapril, dilevalol, enalaprilate, enalapril, esmolol, fosinopril, imidapril, labetalol, landiolol, levobunolol, lisinopril, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moexipril, nadolol, nebivolol, nipradilol, oxprenolol, pambutolol, pentopril, perindopril, pindolol, propranolol, quinapril, ramipril, sotalol, espirapril, talinolol, temocapril, tertatolol, timolol, trandolapril, zofenopril.

**Efeito da interação:** Aumento do risco de hipoglicemia.

**Medicamentos:** acetoxamida, clorpropamida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, gliburida, nateglinida, tolazamida, tolbutamida.

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

**Medicamentos:** amilorida, canrenoato, espironolactona, triantereno.

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

**Medicamentos:** irbesartana, losartana, olmesartana medoxomila, tasosartana, telmisartana, valsartana.

**Efeito da interação:** Aumento do risco de sangramento.

**Medicamentos:** acenocumarol, anisindiona, desvenlafaxina, dicumarol, fenindiona, femprocumona, varfarina.

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

**Medicamentos:** diltiazem, felodipino, flunarizina, galopamil, isradipino, lacidipino, lidoflazina, manidipino, nifedipino, nifedipino, nilvadipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino, 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.

## 2) pantoprazol

**Medicamentos com farmacocinética de absorção pH-dependente:**

O pantoprazol pode alterar a absorção de medicamentos cuja biodisponibilidade dependa do pH do suco gástrico, como o cetoconazol. Isto se aplica também a medicamentos ingeridos pouco antes de pantoprazol.

**Inibidores da Protease do HIV:**

A coadministração de pantoprazol não é recomendada com inibidores da protease do HIV para os quais a absorção é



dependente do pH do ácido intragástrico, tais como atazanavir e nelfinavir, devido a redução significativa nas suas biodisponibilidades.

**metotrexato:**

O uso concomitante com altas doses de metotrexato pode elevar e prolongar os níveis séricos de metotrexato e/ou de seus metabólitos, causando eventual toxicidade.

**Outros estudos de interações:**

O pantoprazol é extensamente metabolizado no fígado via enzimas do citocromo P450. A principal via metabólica é a desmetilação pelo CYP2C19 e outras vias metabólicas incluem a oxidação pelo CYP3A4. Os estudos de interação com fármacos que também são metabolizados com estas vias, como a carbamazepina, diazepam, glibenclamida, nifedipino, fenitoína e um contraceptivo oral contendo levonorgestrel e etinilestradiol, não mostraram interações clínicas significativas.

Uma interação de pantoprazol com outros medicamentos ou compostos, os quais são metabolizados pelo mesmo sistema de enzima, não pode ser excluída.

Os resultados de uma série de estudos de interação demonstraram que o pantoprazol não afeta o metabolismo de substâncias ativas metabolizadas por CYP1A2 (tais como cafeína, teofilina), CYP2C9 (tais como piroxicam, diclofenaco, naproxeno), CYP2D6 (tais como metoprolol) ou CYP2E1 (como o etanol), e não interfere com a glicoproteína-P relacionada à absorção de digoxina.

Não houve interações com administração concomitante de antiácidos.

Estudos de interação foram realizados também administrando pantoprazol concomitantemente com os respectivos antibióticos (claritromicina, metronidazol, amoxicilina).

Nenhuma interação clinicamente relevante foi encontrada.

**clopidogrel:**

A administração concomitante do pantoprazol e clopidogrel em indivíduos saudáveis não teve efeito clinicamente importante na exposição ao metabólito ativo do clopidogrel ou inibição plaquetária induzida pelo clopidogrel. Não é necessário qualquer ajuste da dose de clopidogrel quando administrado com uma dose aprovada de pantoprazol.

**Drogas que inibem ou induzem a CYP2C19 (tacrolimo, fluvoxamina):**

A administração concomitante de pantoprazol e tacrolimo pode aumentar os níveis totais de tacrolimo no sangue, especialmente em pacientes transplantados que são metabolizadores intermediários ou pobres da CYP2C19. Os inibidores da CYP2C19, tais como a fluvoxamina, provavelmente aumentam a exposição sistêmica do pantoprazol.

**Anticoagulantes cumarínicos (femprocumona ou varfarina):**

A coadministração de pantoprazol com varfarina ou femprocumona não afeta a farmacocinética da varfarina, femprocumona ou o INR (tempo de protrombina do paciente/média normal do tempo de protrombina). Entretanto, foram reportados aumentos de INR e no tempo de protrombina em pacientes recebendo IBPs e varfarina ou femprocumona concomitantemente. Um aumento de INR e no tempo de protrombina pode levar a um sangramento anormal, e até mesmo à morte. Pacientes tratados com pantoprazol e varfarina ou femprocumona podem precisar ser monitorados para aumento do INR e tempo de protrombina.

**Interação Medicamento-Substância Química:**

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

**Interações Medicamento-Exame – Laboratorial**

1) **nimesulida**

Gravidade: Menor

Teste de sangue oculto nas fezes

Efeito da interação: resultado falso positivo

2) **pantoprazol**

Em alguns poucos casos isolados, detectou-se alterações no tempo de coagulação com o uso do produto. Portanto, em pacientes tratados com anticoagulantes cumarínicos (varfarina, femprocumona), recomenda-se monitoração do tempo de coagulação após o início e o final ou durante o tratamento com pantoprazol. Níveis aumentados de cromogranina A.

Podem interferir com as investigações de tumores neuroendócrinos. Para evitar essa interferência, o tratamento com inibidores das bombas de prótons deve ser interrompido 14 dias antes do doseamento de cromogranina A.

#### **Interação Medicamento-Alimento:**

Não se aconselha a ingestão de alimentos que provoquem irritação gástrica (tais como abacaxi, laranja, limão, café e etc.) durante o tratamento com **NIVUX®**.

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Mantenha o produto em sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

**Número do 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:

Comprimido na cor amarela, circular, biconvexo e liso.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

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

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

A dose de **NIVUX®** é de um comprimido de 100 mg/20 mg duas vezes ao dia.

Você deve usar **NIVUX®** apenas sob a orientação do médico. Caso os sintomas não melhorem em 5 dias, entre em contato com o seu médico. Uso adulto.

Recomenda-se que **NIVUX®** assim como para todos os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), seja utilizado com a menor dose segura e pelo menor tempo possível de duração do tratamento. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água, por via oral, e não podem ser partidos, mastigados ou esmagados.

Populações especiais

Uso em pacientes com insuficiência renal (mau funcionamento dos rins)

Não há necessidade de ajuste de dose para pacientes com mau funcionamento dos rins. Em casos de insuficiência renal grave o medicamento é contraindicado.

Uso em pacientes com insuficiência hepática (mau funcionamento do fígado) O uso de nimesulida é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática.

A segurança e eficácia de **NIVUX®** 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 2 comprimidos

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Um estudo clínico avaliou a segurança da associação de nimesulida com pantoprazol através da análise das incidências de eventos adversos com o uso da associação nimesulida/pantoprazol e de Vimovo®.

A avaliação de segurança foi realizada através da avaliação da incidência de eventos adversos em cada um dos grupos, assim como a relação destes eventos com a medicação utilizada, a intensidade e a gravidade dos eventos relatados.

Os principais eventos adversos relatados foram: Náusea: ocorrência semelhante entre os dois grupos tratados ( $p > 5\%$ ): 13,6% para o grupo comparador e 22,5% para o grupo teste.

Distensão abdominal: ocorrência semelhante entre os dois grupos tratados ( $p > 5\%$ ): 12,8% e para o grupo comparador e 9,8% para o grupo teste, respectivamente, com ocorrência semelhante entre os dois grupos de tratamentos.

Dispepsia: ocorrência semelhante entre os dois grupos tratados ( $p > 5\%$ ): 1,4% para o grupo comparador e 10,7% para o grupo Teste, respectivamente, com ocorrência semelhante entre os dois grupos de tratamentos ( $p > 5\%$ ).

Cefaleia: ocorrência semelhante entre os dois grupos tratados ( $p > 5\%$ ): 7,1% para o grupo comparador e 7,9% para o grupo Teste.

Desconforto abdominal: ocorrência semelhante entre os dois grupos tratados ( $p > 5\%$ ): 8,4% para o grupo Comparador e 5,7% para o grupo teste. Durante o estudo, 53,1% dos participantes do grupo com tratamento Vimovo® e 55,9% dos participantes do grupo com tratamento nimesulida + pantoprazol tiveram alguns episódios de Eventos Adversos. Não há

diferença entre os dois tratamentos (P-valor = 0,526).

**NIVUX® contém nimesulida e pantoprazol, podendo ocorrer o mesmo padrão de efeitos indesejáveis relatados para ambas as substâncias ativas individualmente.**

#### 1) **nimesulida**

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 fogaços; 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 risco de efeitos adversos cardiovasculares e 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.

#### 2) **pantoprazol**

Podem ocorrer as seguintes reações adversas com o uso do produto:

**Reações incomuns** (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): Distúrbios do sono, cefaleia, boca seca, diarreia, náusea/vômito, inchaço e distensão abdominal, dor e desconforto abdominal, constipação, aumento nos níveis de enzimas hepáticas, tontura, reações alérgicas como prurido, exantema, rash e erupções, astenia, fadiga e mal-estar.

**Reações raras** (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): agranulocitose, hipersensibilidade (incluindo reações e choque anafilático), hiperlipidemias, alterações de peso, depressão, distúrbios de paladar, distúrbios visuais (visão turva), aumento nos níveis de bilirrubina, urticária, angioedema, artralgia, mialgia, ginecomastia, elevação da temperatura corporal, edema periférico.

**Reações muito raras** (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, desorientação.

**Reações de frequência desconhecida:** hiponatremia; hipomagnesemia; alucinação, confusão, dano hepatocelular, icterícia, insuficiência hepática, nefrite intersticial, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, síndrome de Lyell, fotossensibilidade, fraturas no quadril, punho ou coluna, tontura, vertigem, urticária

O uso de pantoprazol foi associado a risco de hipersecreção ácida de rebote e de lúpus eritematoso cutâneo subagudo.

As seguintes reações adversas observadas em estudos clínicos com pacientes adultos não foram relatadas em pacientes pediátricos, mas são consideradas relevantes: reação de fotossensibilidade, boca seca, hepatite, trombocitopenia, edema generalizado, depressão, prurido, leucopenia e visão turva.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

Não há dado clínico de superdosagem de **NIVUX®**.

Espera-se que quaisquer efeitos de uma superdosagem reflitam principalmente os efeitos de uma superdosagem de nimesulida.

#### 1) **nimesulida**

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 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 100 g 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.

#### 2) **pantoprazol**

Doses endovenosas de até 240 mg de pantoprazol sódico foram administradas durante 2 minutos e bem toleradas. Como o pantoprazol se liga extensivamente às proteínas, não é facilmente dialisável.

No caso de ingestão de doses muito acima das preconizadas, com manifestações clínicas de intoxicação, devem-se adotar as medidas habituais de controle das funções vitais.

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

### **III - DIZERES LEGAIS**

MS-1.0235.1266

Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina

CRF-SP nº 22.234

Registrado, fabricado e embalado por: **EMS S/A**  
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08  
Bairro Chácara Assay  
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901  
CNPJ: 57.507.378/0003-65  
INDÚSTRIA BRASILEIRA

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

 **SAC 0800-019 19 14**  
www.ems.com.br



**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 05/10/2021.**

**bula-prof-174829-EMS-051021**

**Histórico de Alteração  
da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VP S)	Apresentações relacionadas
28/09/2018	094280/18-1	10458 - MEDICAMENT O NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/03/20 17	0514379/1 7-9	1460 - MEDICAMEN TO NOVO - REGISTRO DE NOVA ASSOCIAÇÃO NO PAÍS	23/07/2 018	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Cada embalagem contém 6, 10 e 12 comprimidos.
21/09/2020	3218371/20-2	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?  8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  5. ADVERTÊNCIAS E RECAUÇÕES  9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Cada embalagem contém 6, 10 e 12 comprimidos.
09/04/2021	1361762/21-1	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Cada embalagem contém 6, 10 e 12 comprimidos.

17/08/2021	3232752/21-7	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?  5. ADVERTÊNCIAS E RECAUÇÕES	VP/VPS	Cada embalagem contém 6, 10 e 12 comprimidos.
-	-	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?  6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP  VPS	Comprimido de 100 mg + 20 mg. Embalagem contendo 6, 10 e 12 comprimidos.