



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός
Δ/νση : Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Πληροφορίες: Μ. ΣΑΚΚΟΥΛΑΣ
Τηλέφωνο: 6507200

Αθήνα, 24-5-2001
Αριθμός Πρωτ.: 20334

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλου Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **NABUMETONE**.

Έχοντας υπόψη:

- α. Τις διατάξεις του αρθ. 8 της Κοινής Υπουργικής Απόφασης Α6α/9392/91 "Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων",
- β. Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ.Φ-207/3-4-2000

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

- 1) Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **NABUMETONE** ορίζεται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά Nabumetone

Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο 500mg/tab
Διασπειρόμενα δισκία 500mg/tab
Δισκία μασώμενα 1g/tab
Εναιώρημα υγρό πόσιμο 500mg/5ml

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ :

Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο
Δισκία μασώμενα
Διασπειρόμενα δισκία
Εναιώρημα υγρό πόσιμο

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:

4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις

Οστεοαρθρίτιδα και ρευματοειδής αρθρίτιδα που απαιτούν αντιφλεγμονώδη και αναλγητική θεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:

Δοσολογία

ΕΝΗΛΙΚΕΣ: Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 1g η οποία λαμβάνεται από του στόματος εφ'άπαξ ημερησίως προ της κατακλίσεως.

Για σοβαρά ή ανθιστάμενα συμπτώματα ή σε οξείες εξάρσεις, πρόσθετη δόση 500 mg - 1g μπορεί να χορηγηθεί το πρωί.

ΠΑΙΔΙΑ: Δεν υπάρχουν κλινικά στοιχεία σύμφωνα με τα οποία να συνιστάται η χρήση του Nabumetone σε παιδιά.

ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ: Όπως συμβαίνει με πολλά φάρμακα, τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα μπορεί να είναι υψηλότερα στους ηλικιωμένους. Δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης δόσης του 1g σε αυτήν την ομάδα ασθενών και σε μερικές περιπτώσεις δόση 500 mg μπορεί να επιφέρει ικανοποιητική ανακούφιση.

ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ: Η νεφρική οδός είναι η κύρια οδός αποβολής των μεταβολιτών του Nabumetone. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 30 ml/λεπτό) πρέπει να προβλεφθεί μείωση της δόσης. Σύμφωνα με την ορθή κλινική πρακτική οι ασθενείς με γνωστή νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ: Τροποποιήσεις σε κάποιες παραμέτρους της ηπατικής λειτουργίας, ειδικά της αλκαλικής φωσφατάσης, παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με χρόνιες φλεγμονώδεις διαταραχές. Δεν υπάρχει κάποια ένδειξη ότι το Nabumetone επιτείνει αυτές τις αλλαγές, όμως ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Τρόπος χορήγησης

Προορίζεται για από του στόματος χορήγηση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στο φάρμακο. Ενεργό ή υποτροπιάζον γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος. Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (π.χ. κίρρωση). Ασθενείς στους οποίους η ασπιρίνη ή άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα προκαλούν κρίσεις άσθματος, κνίδωση, οξεία ρινίτιδα ή άλλες αντιδράσεις αλλεργικού τύπου.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ασθενείς με ιστορικό έλκους πρέπει να παρακολουθούνται επιμελώς για περίπτωση υποτροπής των συμπτωμάτων. Ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να παρακολουθεί στενά τους ασθενείς λόγω της πιθανότητας πρόκλησης γαστροδωδεκαδακτυλικού έλκους, αιμορραγίας ή διάτρησης, ακόμη και ασθενείς χωρίς ιστορικό έλκους.

Σε μερικούς ασθενείς παρατηρήθηκε περιφερικό οίδημα. Γι' αυτό το λόγο το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κατακράτηση υγρών, υπέρταση ή καρδιακή ανεπάρκεια.

Ασθενείς με συμπτώματα ή/και ενδείξεις που υποδηλώνουν ηπατική δυσλειτουργία ή στους οποίους έχουν παρατηρηθεί μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να αξιολογούνται για στοιχεία ανάπτυξης πιο σοβαρής ηπατικής αντίδρασης κατά την αγωγή με αυτό το φάρμακο. Το Nabumetone θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση τέτοιου είδους αντίδρασης.

Θάμβος οράσεως ή/και μειωμένη όραση έχουν αναφερθεί με τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, συμπεριλαμβανομένου του Nabumetone. Οι ασθενείς που αντιμετωπίζουν τέτοιου είδους προβλήματα θα πρέπει να υποβληθούν σε οφθαλμολογική εξέταση.

4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι, λόγω της συγγενειάς του με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, ο ενεργός μεταβολίτης του Nabumetone μπορεί να μετατοπίσει άλλα συνδεδεμένα με πρωτεΐνες φάρμακα από το σημείο σύνδεσης.

Δια τούτο ασθενείς που λαμβάνουν συγχρόνως θεραπεία με από του στόματος αντιπηκτικά, αντιεπιληπτικά, υδαντοΐνης ή σουλφονουλορίες πρέπει να

παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα υπερβολικής δοσολογίας αυτών των φαρμάκων . Εάν είναι απαραίτητο η δοσολογία πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα. Μερικά μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα είναι γνωστό ότι αυξάνουν τις συγκεντρώσεις, στο πλάσμα των καρδιοτονωτικών γλυκοσιδών, του λιθίου και της μεθοτρεξάτης, και μπορεί να μειώσουν τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα των διουρητικών και των αντιυπερτασικών. Αυτά τα φάρμακα μπορεί επίσης να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία όταν συγχωρηγούνται με καλιοπροστατευτικά διουρητικά. Μελέτες αλληλεπίδρασης μεταξύ του Nabumetone και αυτών των φαρμάκων δεν έχουν πραγματοποιηθεί. Συνιστάται επομένως προσοχή κατά τη συγχωρήγηση.

Η ταυτόχρονη χορήγηση αργιλίουχου αντιόξινου, παρακεταμόλης και ασπιρίνης δεν παρουσίασε σημαντική επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα του ενεργού μεταβολίτη του Nabumetone.

Όταν χορηγείται με τροφή ή γάλα, η απορρόφηση είναι ταχύτερη. Εντούτοις, η συνολική ποσότητα του ενεργού μεταβολίτη του Nabumetone στο πλάσμα παραμένει αμετάβλητη.

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται 8-12 ημέρες μετά την χορήγηση μιφεπριστόνης ,διότι μπορεί να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με μιφεπριστόνη.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έχουν αποκαλύψει δυνατότητα τερατογένεσης. Όπως συμβαίνει και με άλλα φάρμακα που αναστέλλουν την σύνθεση των προσταγλανδινών όταν χορηγούνται σε πειραματόζωα σε δόσεις πολύ ανώτερες της δόσης που είναι τοξική για τη μητέρα έχουν παρατηρηθεί ενδείξεις εμβρυοτοξικότητας(μελέτες σε κονίκλους με δόση 300mg/kg). Υψηλές δόσεις σε αρουραίους (320mg/kg) καθυστέρησαν τον τοκετό. Αυτή η δράση θεωρείται ότι οφείλεται στην αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών.

Ο ενεργός μεταβολίτης του Nabumetone βρέθηκε στο γάλα γαλουχούντων ζώων.

Η ασφάλεια στην ανθρώπινη κύηση δεν έχει τεκμηριωθεί .Δια τούτο το Nabumetone δεν πρέπει να χορηγείται κατά την περίοδο της κύησης και της γαλουχίας .

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Με τη χορήγηση Nabumetone υπάρχει κίνδυνος πρόκλησης ίλιγγου ή άλλων διαταραχών του κεντρικού νευρικού συστήματος. Σε αυτήν την περίπτωση, ο ασθενής δεν πρέπει να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Το φάρμακο είναι συνήθως καλά ανεκτό.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση του Nabumetone και που παρατηρούνται σε κλινικές μελέτες μετεγκριτικής παρακολούθησης ή προκύπτουν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία είναι οι ακόλουθες:

ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ: Κεφαλαλγία, ίλιγγος, κόπωση, σύγχυση, καταστολή, κατάθλιψη, αϋπνία.

ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ: Εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, αλωπεκία και αντιδράσεις φωτοευαισθησίας . Όπως και με άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη σοβαρά δερματικά εξανθήματα ,όπως σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια.

ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΕΣ: Διάρροια, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, ναυτία, ξηροστομία, μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα, αιμορραγία από το γαστρεντερικό, έλκη, διάρρηξη και λανθάνουσα αιμορραγία στα κόπρανα.

ΕΙΔΙΚΕΣ ΑΙΣΘΗΣΕΙΣ: Εμβοές ώτων και διαταραχή της όρασης.

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ: Οίδημα.

ΟΥΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΕΣ: Μηνορραγία. Όπως και με άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά ανεπιθυμητών νεφρικών από τους νεφρούς περιλαμβανομένου του νεφρωσικού συνδρόμου και της νεφρικής ανεπάρκειας.

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ: Δυσκρασίες του αίματος περιλαμβανομένης της λευκοπενίας και της θρομβοκυτταροπενίας έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ: Αναφυλαξία και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις.

Σε κλινικές μελέτες, η αύξηση της δόσης του Nabumetone από 1g ημερησίως σε 2g ημερησίως δεν οδήγησε σε κλινικά σημαντικές αυξήσεις της συχνότητας εμφάνισης παρενεργειών. Όμως πρέπει πάντα να χρησιμοποιείται η μικρότερη αποτελεσματική δόση.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Συνιστάται η αντιμετώπιση με πλύση στομάχου που ακολουθείται από χρήση ενεργοποιημένου ξυλάνθρακα έως 60g από το στόμα σε διηρημένες δόσεις, σε συνδυασμό με την κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ :

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Το Nabumetone είναι ένα νέο, μη όξινο, μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο που είναι ένας σχετικά ασθενής αναστολέας της σύνθεσης των προσταγλανδινών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την από του στόματος χορήγηση, σχεδόν το 80% της ραδιοεπισημασμένης δόσης του Nabumetone ανιχνεύεται στα ούρα, γεγονός που φανερώνει ότι το Nabumetone απορροφάται καλά από τη γαστρεντερική οδό. Το ίδιο το Nabumetone δεν μπορεί να προσδιοριστεί ποσοτικά στο πλάσμα γιατί, μετά την απορρόφηση, υφίσταται ταχεία βιομετατροπή στον κύριο ενεργό μεταβολίτη, το 6-μεθοξυ-2-ναφθυλοξικό οξύ (6-MNA). Σχεδόν το 35% της από του στόματος δόσης των 1000mg μετατρέπεται σε 6-MNA. Κατά τις πρώτες 48 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση ραδιοεπισημασμένης δόσης, σχεδόν το 39% της δόσης ανιχνεύεται στα ούρα ως 6-MNA και γνωστούς μεταβολίτες και σχεδόν το 34% ανιχνεύεται ως μη προσδιορισμένοι ελάσσονος σημασίας μεταβολίτες.

Το 6-MNA συνδέεται κατά περισσότερο από 99% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Το ελεύθερο κλάσμα εξαρτάται από τη συνολική συγκέντρωση του 6-MNA και είναι ανάλογο της δόσης που κυμαίνεται μεταξύ 1000 και 2000mg.

Λόγω της εκτεταμένης σύνδεσής του με τις πρωτεΐνες, το 6-MNA δεν είναι διαλυτό.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής είναι περίπου 1 ημέρα στον άνδρα.

Οι μέσες φαρμακοκινητικές παράμετροι σε σταθεροποιημένη κατάσταση μετά την

από του στόματος χορήγηση δόσης 1000 ή 2000 mg Nabumetone είναι οι εξής:

	Νεαροί ενήλικες Μέση τιμή ± σταθερή	Νεαροί ενήλικες Μέση τιμή ±σταθερή	Ηλικιωμένοι Μέση τιμή ± σταθερή
Σύντμηση μονάδες	απόκλιση 1000mg n=31	απόκλιση 2000mg n=12	απόκλιση N=27
t _{max} (ώρες)	3.0(1.0-12.0)	2.5 (1.0-8.0)	4.0 (1.0-10.0)
t _{1/2} (ώρες)	22.5 ± 3.7	26.2 ± 3.7	29.8 ± 8.1
Cl _{ss/F} (ml/min)	26.1 ± 17.3	21.0 ± 4.0	18.6 ± 13.4
Vd _{ss/f} (L)	55.4 ± 26.4	53.4 ±11.3	50.2 ± 25.3

Οι τιμές T_{max} αναφέρονται ως μέσες τιμές (εύρος).

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

ΓΕΝΙΚΗ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ: Ως κατηγορία, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα έχουν συνδεθεί με νεφρική θηλοειδή νέκρωση και άλλες νεφρικές βλάβες μετά από μακροχρόνια χορήγηση σε πειραματόζωα. Παρόμοιες μεταβολές έχουν παρατηρηθεί σε αρουραίους μετά από χορήγηση Nabumetone. Σε πιθήκους, δεν παρατηρήθηκαν νεφρικές βλάβες σε μελέτες διάρκειας έως ενός έτους με δόσεις 10 φορές υψηλότερες της συνιστώμενης θεραπευτικής για τον άνθρωπο.

ΓΟΝΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ: Το Nabumetone και ο ενεργός μεταβολίτης του (6-MNA) δεν φανέρωσαν γονοτοξικότητα σε θηλαστικά και μη θηλαστικά σε συστήματα δοκιμών in vivo ή in vitro. Σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις (GE 1,7 mg/ml), το 6-MNA ήταν θετικό σε μελέτη παρέκκλισης λεμφοκυτταρικών χρωμοσωμάτων στον άνθρωπο. Το μοναδικό αυτό θετικό αποτέλεσμα που αφορά τη γονοτοξικότητα δεν αποτελεί θέμα ασφάλειας για τους ασθενείς.

ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ: Σε μελέτες διάρκειας δύο ετών που πραγματοποιήθηκαν σε ποντικούς και αρουραίους, το Nabumetone δεν επέδειξε δράση ογκογένεσης.

Για λοιπά στοιχεία ασφάλειας βλέπε επίσης κεφάλαιο 4.6.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ :

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο

Διασπειρόμενα Δισκία

Εναιώρημα υγρό πόσιμο

Δισκία μασώμενα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν έχουν αναφερθεί.

6.3 Διάρκεια ζωής

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6 Οδηγίες για την χρήση

Βλ. Δοσολογία και Μέθοδο χορήγησης
Να φυλάσσεται μακριά από τα παιδιά.

6.7 Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ :

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ: