

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Relifex 500 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller nabumeton 500 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Vit, kapselformad.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit. Artros.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen bör inledas med lägsta förmodade effektiva dos, för att senare kunna justeras med avseende på terapisvar och eventuella biverkningar. Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga behandlingstid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.4). Vid långtidsbehandling bör en låg underhållsdos eftersträvas.

Normal dos är 1 g dagligen som engångsdos givet med eller utan föda. Dosen kan eventuellt ökas till 1,5-2 g dagligen, antingen som engångsdos eller flera doser.

Nedsatt njurfunktion: Patienter med nedsatt njurfunktion behöver normalt ingen dosreduktion. Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion ska följas regelbundet.

Barn: Erfarenhet av nabumeton vid behandling av barn saknas.

Äldre: Äldre rekommenderas att påbörja behandling med 500 mg dagligen, vilket i de flesta fall ger en tillräcklig lindring. Undvik doser som överskrider 1 g/dag (se avsnitt 4.4).

Behandlingskontroll

Patienter med symtom och/eller tecken som tyder på leverstörning eller med förhöjda leverfunktionsvärden bör undersökas med avseende på allvarliga leverreaktioner under pågående terapi. Om sådana allvarliga reaktioner uppträder ska Relifex-behandlingen avbrytas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- På grund av korsreaktion ska Relifex inte ges till patienter som fått symtom på astma, urtikaria eller andra typer av allergiska reaktioner vid intag av acetylsalicylsyra eller andra

antiinflammatoriska medel av icke-steroid natur. Anafylaxiliknande allvarliga reaktioner av NSAID, i sällsynta fall fatala, har rapporterats i denna patientgrupp.

- Aktivt ulcus ventriculi eller duodeni.
- Anamnes på gastrointestinal blödning eller perforation, i samband med NSAID- behandling.
- Aktiv, eller anamnes på återkommande gastrointestinal sjukdom eller sår/blödning (två eller flera tydliga episoder av påvisad ulceration eller blödning)
- Levercirrhos.
- Allvarlig leverinsufficiens.
- Svår hjärtsvikt och svår njursjukdom (glomerulusfiltration under 30 ml/minut).
- Tillstånd med ökad blödningsbenägenhet.
- Tredje trimestern av graviditeten och vid amning.
- Pågående cerebrovaskulära blödningar eller andra blödningar.

4.4 Varningar och försiktighet

Samtidig användning av Relifex och andra NSAID, inklusive selektiva hämmare av cyklooxygenas-2 (COX 2 hämmare) bör undvikas.

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.2 och effekter på magtarmkanal och hjärta/kärl nedan).

Äldre patienter har en ökad risk att få biverkningar vid behandling med NSAID, särskilt gastrointestinal blödning och perforation, som kan vara fatala (se avsnitt 4.2). Det är också mer sannolikt att äldre patienter lider av nedsatt njur-, hjärt- eller leverfunktion.

Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation, som kan vara fatala, har rapporterats vid behandling med alla typer av NSAID och har inträffat oavsett behandlingstid, med eller utan varningssymtom eller tidigare händelser av allvarliga gastrointestinala biverkningar.

Risken för gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation är högre vid ökade doser av NSAID hos patienter med anamnes på ulcus, särskilt om det komplicerats med blödning eller perforation (se avsnitt 4.3), och hos äldre patienter. Patienter med nämnda riskfaktorer bör börja behandling på lägsta möjliga dos.

Behandling med slemhinneskyddande läkemedel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas för dessa patienter, men också för patienter som behandlas med låga doser acetylsalicylsyra eller andra läkemedel, som kan öka risken för att få gastrointestinala biverkningar (se nedan och avsnitt 4.5).

Patienter med anamnes på gastrointestinala biverkningar, särskilt äldre patienter, ska informeras om att vara uppmärksamma på ovanliga symtom från buken (framförallt gastrointestinala blödningar), särskilt i början av behandlingen och att om sådana uppträder ta kontakt med sjukvården.

Försiktighet bör iakttas för patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som kan öka risken för ulcerationer eller blödningar, såsom orala kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare eller trombocythämmande medel såsom acetylsalicylsyra och klopido­grel (se avsnitt 4.5).

Behandling med Relifex ska avbrytas om patienten drabbas av gastrointestinal blödning eller ulceration.

NSAID bör ges med försiktighet till patienter med anamnes på gastrointestinal sjukdom såsom ulcerös colit och Crohns sjukdom, då dessa tillstånd kan försämrats (se avsnitt 4.8). För patienter med aktivt

gastrointestinalt ulcus måste behandlande läkare väga nyttan med behandlingen mot riskerna, samt insätta adekvat ulcusbehandling och noggrant övervaka patientens tillstånd.

Adekvat monitorering och rådgivning krävs för patienter med hypertension och/eller mild till måttlig hjärtsvikt i anamnesen, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Kliniska provningar och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke). Tillgängliga data är otillräckliga för att utesluta en sådan risk för nabumeton.

Patienter med okontrollerad hypertension, hjärtsvikt, etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom bör endast behandlas med nabumeton efter noggrant övervägande. Liknande övervägande bör göras innan längre tids behandling av patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertension, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) påbörjas.

I en granskning av data från kliniska studier på nabumeton utförda både före och efter registrering var medianvärdet av den kumulativa frekvensen av gastrointestinala perforationer, ulcus eller blödningar hos patienter som behandlats från 3 till 6 månader 0,3%, för 1 år 0,5% och för 2 år 0,8%. Även om dessa siffror är lägre än de som finns beskrivna för andra NSAID, ska behandlande läkare vara medveten om att dessa biverkningar kan uppstå trots frånvaro av tidigare gastrointestinal sjukdom.

Trots den relativa gastrointestinala och renala säkerheten med Relifex, bör försiktighet iakttagas vid administrering till patienter med:

- aktivt ulcus i övre gastrointestinalkanal. Adekvat behandling ska insättas före behandling med nabumeton.
- ulcus i övre gastrointestinalkanal i anamnesen. Patienten ska uppmanas att rapportera symtom som indikerar ulcus.
- behandlingar som är kända för att öka risken för gastrointestinalt ulcus (t.ex. perorala kortikosteroider).
- allvarlig njurinsufficiens (kreatininclearance mindre än 30 ml/min). Prover ska tas innan behandling insätts samt några veckor efter påbörjad behandling. Ytterligare prover ska tas vid behov. Om insufficiensen försämras kan det vara nödvändigt att avsluta behandlingen. Vid måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance 30 till 49 ml/min) ses 50% ökning av fritt 6-MNA i plasma och en dosminskning kan vara nödvändig (se avsnitt 4.5).
- tidigare astma, urtikaria eller andra typer av allergiska reaktioner inducerade av NSAID eller acetylsalicylsyra. Eftersom fatala astmaanfall har rapporterats hos dessa patienter efter intag av andra NSAID, bör den första administreringen av Relifex ske under medicinsk övervakning.
- vätskeretention, hypertension och/eller hjärtsvikt. Eftersom perifer ödem har observerats vid behandling med nabumeton, bör patienten övervakas beträffande försämring av det befintliga tillståndet och lämplig behandling insättas om nödvändigt.
- allvarliga hudbiverkningar, såsom exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsson-syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har i sällsynta fall rapporterats i samband med användning av NSAID-preparat, inklusive nabumeton (se avsnitt 4.8). I samband med att

läkemedlet förskrivs till patienter bör de varnas för tecken och symtom samt övervakas noggrant för hudbiverkningar. Om tecken och symtom uppträder som tyder på dessa biverkningar bör nabumeton sättas ut omedelbart och en alternativ behandling övervägas (där så är lämpligt). Patienter verkar löpa högst risk för dessa biverkningar tidigt under behandlingen, då biverkningen oftast uppträder inom de första två månaderna av behandlingen. Nabumeton ska sättas ut vid de första tecknen på hudutslag, slemhinnelesioner eller något annat tecken på överkänslighet. Om patienten har utvecklat en allvarlig reaktion, såsom SJS, TEN eller DRESS vid användningen av nabumeton får behandling med nabumeton inte någonsin återupptas för denna patient.

- allvarlig leverinsufficiens. Liksom för andra NSAID har onormala leverfunktionsprover, sällsynta fall av ikterus och leversvikt (en del av dem med fatal utgång) rapporterats. En patient med tecken/symtom som kan tyda på leverdysfunktion, eller som fått onormala leverfunktionsprover under behandling med Relifex ska utvärderas avseende bevis för att en mer allvarlig leverreaktion utvecklats. Behandling med Relifex ska avbrytas om en sådan reaktion uppstår.

I likhet med andra NSAID-preparat kan Relifex på grund av sina farmakodynamiska egenskaper maskera tecken eller symtom på infektion.

På grund av prostaglandinernas betydelse för att upprätthålla renalt blodflöde, är särskild försiktighet indicerad när nabumeton används vid nedsatt hjärt- eller njurfunktion. Detta gäller även vid behandling med nefrotoxiska läkemedel t.ex. ciklosporin. Hos äldre patienter, speciellt diuretikabehandlade, samt hos patienter som förlorat stora extracellulära volymer t.ex. i peri- eller postoperativa fasen av större kirurgiska ingrepp, måste risken för vätskeretention och försämrad njurfunktion beaktas vid behandling med NSAID (se också avsnitt 5.2).

Försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter med astma, nedsatt leverfunktion samt haematologiska- eller koagulationsrubbningar.

SLE och MCTD: Hos patienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) och "mixed connective tissue disease" (MCTD), kan det finnas en ökad risk för aseptisk meningit (se avsnitt 4.8).

Den presystemiska metabolismen av nabumeton till 6-MNA och vidare metabolismen av 6-MNA till inaktiva metaboliter är beroende av leverfunktionen. Då erfarenhet av Relifex till patienter med nedsatt leverfunktion är begränsad bör patienter med levercirrhos och andra former av kraftigt nedsatt leverfunktion inte behandlas med Relifex förrän ytterligare dokumentation föreligger.

Patienter som behandlas med perorala antikoagulantia bör monitoreras då samtidig medicinering med Relifex förekommer. Kombinationen bör ske med försiktighet.

Användning av nabumeton kan minska fertiliteten och rekommenderas därför inte till kvinnor som önskar bli gravida. För kvinnor som har svårigheter att bli gravida eller som genomgår en fertilitetsutredning bör utsättande av behandling övervägas. Detta gäller för alla läkemedel som hämmar cyclooxygenas/prostaglandinsyntes.

Vid användning av NSAID inklusive nabumeton har fall av dimsyn eller synförsämringar rapporterats. Patienter som uppvisat dessa symtom måste genomgå oftalmologisk undersökning.

I sällsynta fall kan allvarliga hud- och mjukdelsinfektioner ha sitt ursprung i vattkoppor. Än så länge kan NSAIDs bidragande roll i försämringen av dessa infektioner inte uteslutas. Därför rekommenderas det att undvika behandling med Relifex vid vattkoppor.

Relifex innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande, allmänt tillgängliga läkemedel påverkar inte metabolismen och biotillgängligheten för Relifex; paracetamol, acetylsalicylsyra, cimetidin, antacida med aluminiumhydroxid.

Följande kombinationer bör undvikas:

Tiklopidin

NSAID-preparat bör ej kombineras med tiklopidin p.g.a. additiv hämning av trombocytfunktionen.

Metotrexat (högdosbehandling)

NSAID hämmar den tubulära sekretionen av metotrexat och en viss metabolisk interaktion med minskad clearance av metotrexat som följd kan också förekomma. Därför skall man vid högdosbehandling med metotrexat alltid undvika förskrivning av NSAID-preparat.

NSAID

Samtidig användning av andra systemiskt använda NSAID-preparat rekommenderas ej p.g.a. den ökade risken för gastrointestinala biverkningar.

Följande kombinationer kan kräva dosanpassning:

Litium

Ett flertal NSAID-preparat hämmar litiums renala clearance, varigenom litiumhalten i serum stiger. Dokumentationen varierar i styrka mellan olika NSAID-preparat. Kombinationen bör undvikas såvida inte frekventa kontroller av serumhalten av litium kan genomföras för att styra dosen.

Takrolimus

Administrering av NSAID-preparat samtidigt med takrolimus anses kunna öka risken för nefrotoxicitet p.g.a. minskad syntes av prostacyclin i njuren. Vid kombinationsbehandling måste därför njurfunktionen följas noggrant.

Metotrexat (lågdosbehandling)

Risken för eventuell interaktion mellan NSAID-preparat och metotrexat måste beaktas även vid lågdosbehandling med metotrexat, speciellt när det gäller patienter med nedsatt njurfunktion. När kombinationsbehandling måste genomföras bör njurfunktionen följas. Försiktighet bör iakttas om både NSAID och metotrexat ges inom 24 timmar, då plasmahalten av metotrexat kan öka och resultera i ökad toxicitet.

Eftersom nabumeton är höggradigt plasmaproteinbundet finns teoretiska möjligheter för interaktioner med andra starkt plasmaproteinbundna substanser, exempelvis hydantoiner, sulfonureider och starkt proteinbundna sulfonamider. Försiktighet ska iakttas vid samtidig behandling och patienter ska monitoreras med avseende på överdosering.

Antikoagulantia och trombocyttaggregationshämmare

Relifex påverkar inte warfarins farmakokinetik. Trots det bör försiktighet iakttas vid samtidig behandling av patienter med Relifex och warfarin, liksom med övriga antikoagulantia. Patienter ska monitoreras med avseende på tecken på överdosering. NSAID-preparat kan förstärka effekten av antikoagulantia, såsom warfarin och övriga antikoagulantia (se avsnitt 4.4). Regelbunden monitorering av dessa patienter rekommenderas. Samtidig behandling ökar risken för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).

Selektiva serotoninåterupptagshämmare, SSRI

SSRI och NSAID medför var för sig en ökad blödningsrisk t.ex. från gastrointestinal kanalen. Denna risk ökar vid kombinationsbehandling. Mekanismen kan eventuellt sammanhålla med ett minskat upptag av serotonin i trombocyterna (se avsnitt 4.4).

Hjärtglykosider

I allmänhet interagerar NSAID med hjärtglykosider genom att öka deras koncentration.

Ciklosporin

NSAID ökar risken för nefrotoxicitet med detta läkemedel.

Mifepriston

Relifex ska inte användas 8-12 dagar efter administrering av mifepriston eftersom NSAID kan minska effekten av mifepriston.

Probenecid

Minskad metabolism av nabumeton och minskad eliminering av nabumeton och dess metaboliter.

Kinolonantibiotika

Djurstudier tyder på att NSAID ökar risken för kramper vid användning av kinolonantibiotika. Patienter som tar nabumeton och kinoloner kan ha en ökad risk att utveckla kramper.

Alkohol, bisfosfonater, oxpentifyllin (pentoxifyllin) och sulfinpyrazon

Kan förstärka GI biverkningar och öka risken för blödning eller uppkomst av sår.

Blodtryckssänkande medel och diuretika

NSAID kan minska effekten av diuretika och andra blodtryckssänkande läkemedel.

Samtidig behandling med kaliumsparande läkemedel kan leda till ökade serumkoncentrationer av kalium, vilket därför bör monitoreras regelbundet.

Ökad risk för akut njursvikt, vanligen reversibel, finns för patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. dehydrerad patient och/eller äldre patient) när behandling med ACE-hämmare eller angiotensin-II-antagonister ges samtidigt med NSAID, inklusive selektiva cyklooxygenas-2 hämmare.

Kombinationen bör därför ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion, speciellt äldre. Patienter bör vara tillräckligt hydrerade och kontroll av njurfunktionen bör övervägas efter påbörjad kombinationsbehandling och regelbundet under behandlingen (se avsnitt 4.4).

Kortikosteroider

Samtidig behandling med NSAID-preparat och kortikosteroider ökar risken för gastrointestinal ulceration eller blödning (se avsnitt 4.4).

Inga särskilda interaktionsstudier med nabumeton och ovan nämnda substanser har genomförts. Försiktighet rekommenderas därför vid samtidig behandling med de läkemedel som anges ovan.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns ingen erfarenhet från kliniska studier på användning av nabumeton under graviditet hos människa.

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller embryonal/fosterutveckling på ett negativt sätt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall, samt risk för gastroschisis och hjärtmissbildning efter intag av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1% till cirka 1,5%. Risken tros öka med högre dos samt med behandlingens längd. Hos djur har tillförsel av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre- och postimplantationsförluster samt embryo/fetal död. Ökad förekomst av flera missbildningar, inklusive kardiovaskulära, har

dessutom rapporterats hos djur som exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden.

Från och med graviditetsvecka 20 kan användning av Relifex orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Det kan inträffa en kort tid efter behandlingsstart och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Dessutom har det förekommit rapporter om konstriktion av ductus arteriosus efter behandling under andra trimestern, som i de flesta fall försvann efter avslutad behandling.

Under graviditetens första och andra trimester ska Relifex därför inte ges om det inte är helt nödvändigt. Om Relifex används av en kvinna som försöker bli gravid eller under graviditetens första och andra trimester, ska dosen hållas så låg och behandlingstiden så kort som möjligt.

Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och slutning av ductus arteriosus vid exponering för Relifex under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Relifex ska utsättas om oligohydramnios eller konstriktion av ductus arteriosus upptäcks.

Under tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:

- kardiopulmonell toxicitet (för tidig konstriktion/slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension och hjärtförändringar);

- nedsatt njurfunktion, som kan leda till njursvikt och därmed minskad mängd fostervatten (se ovan);

Modern och fostret kan vid graviditetens slut utsättas för:

- ökad blödningsrisk beroende på en anti-aggregerande effekt hos trombocyterna, som kan förekomma redan vid mycket låga doser;

- hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad eller förlängd förlossning.

Till följd av detta är Relifex kontraindicerat under graviditetens tredje trimester (se avsnitt 4.3).

Amning

Det finns ingen erfarenhet från kliniska studier på användning av nabumeton under amning. Uppgift saknas om nabumeton passerar över i modersmjölk. Hos diande råttor utsöndras dock 6-MNA i mjölken. Baserat på bedömning av läkemedlets betydelse för modern, ska ett beslut tas om att avbryta amningen eller avbryta läkemedelsbehandlingen, eftersom det finns risk för allvarliga biverkningar av nabumeton hos det ammande barnet.

Fertilitet

Se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet beträffande kvinnlig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Yrsel, förvirring och trötthet har rapporterats vid behandling med nabumeton. Om sådana symtom uppträder ska patienten inte köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar anges nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) inklusive enstaka rapporter. Mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga bestämdes i allmänhet från kliniska prövningsdata. Incidensen i placebo och komparatorgrupperna har inte tagits med i

beräkningen vid estimeringen av dessa frekvenser. Sällsynta och mycket sällsynta biverkningar bestämdes i allmänhet från spontanrapporteringar.

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR), såsom exfoliativ dermatit, Stevens-Johnson-syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats i samband med nabumeton-behandling (se avsnitt 4.4).

Blodet och lymfsystemet

Mycket sällsynt: Trombocytopeni

Ingen känd frekvens: anemi (inklusive aplastisk anemi och hemolytisk anemi)

Immunsystemet

Mycket sällsynt: Anafylaxi, anafylaktisk reaktion

Psykiska störningar

Mindre vanlig: Förvirring, nervositet, ångest, depression, insomni

Ingen känd frekvens: hallucinationer

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanlig: Somnolens, yrsel, huvudvärk, parestesier

Ingen känd frekvens: Aseptisk meningit (särskilt hos patienter med befintliga autoimmuna sjukdomar såsom systemisk lupus erythematosus, MCTD, med symtom som stel nacke, huvudvärk, illamående, kräkningar, feber eller desorientering (se avsnitt 4.4)).

Ögon

Vanlig: Dimsyn

Mindre vanlig: Synrubbning, ögonstörning

Öron och balansorgan

Vanlig: Tinnitus, öronstörning

Blodkärl

Vanlig: Förhöjt blodtryck

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanlig: Dyspné, lungsjukdom, epistaxis

Mycket sällsynt: Interstitiell pneumoni

Magtarmkanalen

Vanlig: Diarré, obstipation, dyspepsi, gastrit, illamående, buksmärtor, flatulens, fekalt occult blod

Mindre vanlig: Ulcus duodeni, gastrointestinalblödning, ulcus ventriculi, gastrointestinal störning, melena, kräkning, stomatit, muntorrhet

Lever och gallvägar

Mindre vanlig: Förhöjda leverfunktionsvärden

Mycket sällsynt: Leversvikt, ikterus p.g.a. gallstas

Hud och subkutan vävnad

Vanlig: Utslag, pruritus

Mindre vanlig: Fotokänslighet, urtikaria, svettning

Mycket sällsynt: Bullösa reaktioner inklusive toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnson-syndrom, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, erythema multiforme, angioödem, pseudoporfyri, alopeci

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanlig: Myopati

Njurar och urinvägar

Mindre vanlig: Störningar i urinvägarna

Mycket sällsynt: Njursvikt, nefrotiskt syndrom

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket sällsynt: Menorragi

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanlig: Ödem

Mindre vanlig: Asteni, trötthet

Gastrointestinalt: Vanligast förekommande biverkningar är gastrointestinala såsom diarré (14%), dyspepsi (13%) och magsmärtor (12%). Gastrointestinala ulcus, perforationer eller gastrointestinala blödningar, ibland fatala, särskilt hos äldre, kan förekomma (se avsnitt 4.4). Illamående, kräkningar, diarré, flatulens, obstipation, dyspepsi, buksmärtor, melena, hematemes, ulcerativ stomatit, exacerbation av kolit och Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4) har rapporterats efter administrering. Mer sällan har gastrit observerats.

Ödem, hypertension och hjärtsvikt har rapporterats i samband med behandling med NSAID.

Kliniska provningar och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt, stroke och död, se avsnitt 4.4).

I sällsynta fall förekommer allvarliga hud- och mjukdelsinfektioner i samband med vattkoppor.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet: Begränsad erfarenhet av överdosering. 15 g till vuxen gav lindrig intoxikation.

Symtom: Illamående, kräkningar, epigastrisk smärta, gastrointestinal blödning, sällsynt diarré, desorientering, excitation, koma, dåsighet, yrsel och ibland krampanfall. I fall med signifikant förgiftning är akut njursvikt och leverskada möjlig (jfr preparattextens avsnitt om biverkningar).

Behandling: Det finns ingen specifik antidot och nabumetons aktiva metabolit 6-MNA är inte dialyserbar. Rekommenderad behandling: ventrikeltömning följt av aktivt kol. Vid behov antacida. Adekvat symptomatisk terapi.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel.

ATC-kod: M01AX01

Relifex innehåller som aktiv substans 4-(6'-metoxy-2'-naftyl)butan-2-on med det generiska namnet nabumeton.

Nabumeton är ett antiinflammatoriskt medel av icke-syra, icke-steroid karaktär med antiinflammatorisk, analgetisk och antipyretisk effekt. Den antiinflammatoriska effekten antas bero på förmågan att hämma prostaglandinsyntesen. Nabumeton har svag effekt på kollagen-orsakad trombocyttaggregation och ingen effekt på blödningstiden. Lägre frekvens av peptiska sår, blödning eller perforationer har rapporterats jämfört med andra NSAIDs.

Nabumeton är en pro-drug till den aktiva metaboliten 6-metoxy-2-naftylättiksyra (6-MNA). Effekten av Relifex erhålls av metaboliten 6-MNA.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Nabumeton absorberas i stort sett fullständigt (>80%) från mag-tarmkanalen, men första-passagemetabolismen är omfattande och något oförändrat nabumeton återfinns inte i plasma. Vid samtidigt intag av föda eller mjölk ökar absorptionshastigheten. Emellertid är den totala mängden av den aktiva metaboliten i plasma oförändrad. *In-vivo*-studier tyder på att 6-MNA inte genomgår någon enterohepatisk cirkulation. Biotillgängligheten av 6-MNA vid administrering av Relifex är ca 35% (23-52%). Maximal plasmanivå av 6-MNA uppnås efter ca 3 (1-12) timmar efter given dos. 6-MNA är i hög grad bundet till plasmaproteiner (>99%). Den fria fraktionen är beroende av totalkoncentrationen av 6-MNA och är proportionell mot dosen inom området 1-2 g. Den fria fraktionen är 0,2-0,3% för doseringen.

1 g dagligen och ca 0,6-0,8% vid doseringen 2 g dagligen. På grund av höggradig proteinbindning kan 6-MNA inte dialyseras.

Efter intravenös administrering har distributionsvolymen uppmätts till 7,5 (6,8-8,4) l och clearance till 4,4 (1,9-6,9) ml/min.

Halveringstiden vid steady-state efter en oral dos på 1 g är $22,5 \pm 3,7$ timmar. Nabumeton metaboliseras till 6-MNA som vidare hydroxyleras och konjugeras före utsöndring i urinen. Något nabumeton eller 6-MNA återfinns inte i urinen.

Äldre

Plasmakoncentrationen vid steady-state hos äldre är vanligtvis högre och halveringstiderna längre ($29,8 \pm 8,1$) timmar, än hos yngre friska personer, men de olika intervallen överlappar varandra till stor del.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) ökade medelvärdet för halveringstiden av 6-MNA till ca 40 timmar och plasmanivåerna är 30% högre än hos övriga patienter. Hos patienter som genomgick dialys var plasmakoncentrationerna i steady-state av den aktiva metaboliten likvärdiga med de värden som observerats hos friska personer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumstärkelseglykolat
Natriumlaurylsulfat
Hypromellos
Mikrokristallin cellulosa
Sackarinnatrium
Makrogol
Titandioxid (E171)
Karamellsmakämnen

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckförpackning (PVC/Aluminium): 20 st, 30 st, och 100 st tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatis AB
Box 23033
104 35 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11867

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29 juni 1993
Datum för den senaste förnyelsen: 29 juni 2008

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-12-19