

2008-09-04

SPRAWOZDANIE
POD
WYKAZEM

17.1.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nabuton VP, 500 mg, tabletki.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 500 mg nabumetonu (*Nabumetonum*).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Choroba zwyrodnieniowa stawów i reumatoidalne zapalenie stawów.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli:

Doustnie, 1 g jeden raz na dobę (wieczorem). W zależności od stanu pacjenta i tolerancji leku dawkę można zwiększyć do maksymalnie 2 g na dobę (przyjmowanych w 2 dawkach podzielonych, rano i wieczorem).

Dzieci:

Nabuton VP nie jest zalecany do stosowania u dzieci ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Osoby w wieku podeszłym:

Produkt Nabuton VP należy u nich stosować jeden raz na dobę, w dawce dobowej nie większej niż 1 g, ze względu na fakt, że u osób w podeszłym wieku nabumeton może osiągać większe stężenia w surowicy krwi niż u osób młodych.

Dawkowanie u osób z zaburzeniami czynności wątroby:

Dane dotyczące stosowania nabumetonu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby są ograniczone. Biotransformacja nabumetonu do 6-MNA a następnie 6-MNA do nieaktywnych metabolitów jest zależna od czynności wątroby, w związku z czym może być zmniejszona u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Dawkowanie u osób z zaburzeniami czynności nerek:

Ze względu na fakt, że metabolity nabumetonu wydalane są z ustroju poprzez nerki, u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 30 ml/min do 49 ml/min) konieczne może być zmniejszenie dawki produktu leczniczego (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Przyjmowanie leku w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną - nabumeton lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Wystąpienie w wywiadzie reakcji nadwrażliwości (napad astmy, pokrzywka i inne) po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Czynna, nawracająca lub niedawno przeżyta choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy.

Ciężka niewydolność wątroby.

Ciężka niewydolność serca.

Trzeci trymestr ciąży.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas stosowania niektórych leków z grupy wybiórczych inhibitorów COX2 stwierdzono zwiększone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca, udar mózgu i zgon. Dostępne obecnie dane nie pozwalają stwierdzić, czy istnieje związek pomiędzy stosowaniem nabumetonu i ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Stosowanie nabumetonu, podobnie jak i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), związane jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego (m. in. krwawienia, choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy oraz perforacji żołądka lub jelit, które mogą zakończyć się zgonem pacjenta). Działania te mogą wystąpić w każdym momencie leczenia bez objawów poprzedzających. U osób w podeszłym wieku ryzyko to jest większe. Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji zwiększa się proporcjonalnie do dawki NLPZ u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie (zwłaszcza powikłaną krwawieniem lub perforacją w przeszłości), u osób w podeszłym wieku, osłabionych oraz u osób z zapaleniem błony śluzowej jelit. U pacjentów tych należy stosować możliwie najmniejsze dawki nabumetonu. Pacjenci z zaburzeniem przewodu pokarmowego w wywiadzie, zwłaszcza w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie nietypowe objawy dotyczące przewodu pokarmowego (zwłaszcza objawy krwawienia). Należy zachować szczególną ostrożność stosując NLPZ jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi ryzyko owrzodzenia lub krwawienia, takimi jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe takie jak warfaryna, inne NLPZ lub leki przeciwplytkowe takie jak kwas acetylosalicylowy. W przypadku stwierdzenia krwawienia lub choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy u pacjenta otrzymującego nabumeton, produkt leczniczy należy odstawić.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem nabumetonu, trwających od kilku miesięcy do ośmiu lat, czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, duże krwawienie z przewodu pokarmowego i perforacja wystąpiły u około 0,3% pacjentów leczonych przez 3 do 6 miesięcy, u około 0,5% pacjentów leczonych przez 1 rok i u 0,8% pacjentów leczonych przez 2 lata. Należy zachować szczególną ostrożność w związku z możliwością wystąpienia choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy, krwotoku z przewodu pokarmowego lub perforacji, nawet u pacjentów, u których nie wystąpiła choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie.

Stosowanie nabumetonu może niekorzystnie wpływać na płodność u kobiet i nie jest ono zalecane u kobiet, które planują zajście w ciążę. W przypadku kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub które są poddawane badaniom w związku z niepłodnością, należy rozważyć zakończenie stosowania nabumetonu.

Należy unikać stosowania nabumetonu razem z innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. W bardzo rzadkich przypadkach u pacjentów stosujących NLPZ zgłaszano ciężkie reakcje skórne, takie jak złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella), niekiedy kończące się zgonem pacjenta. Pacjentów należy poinformować o objawach i oznakach ciężkich reakcji skórnych, zaś w przypadku wystąpienia wysypki lub jakichkolwiek objawów nadwrażliwości produkt leczniczy należy odstawić.

Ponieważ u niektórych pacjentów stosujących nabumeton obserwowano wystąpienie obrzęków obwodowych, produkt leczniczy Nabuton VP należy stosować z dużą ostrożnością u osób z nadmierną retencją płynów, nadciśnieniem lub niewydolnością krążenia.

Wśród pacjentów stosujących NLPZ, w tym nabumeton, obserwowano przypadki wystąpienia zaburzeń widzenia (zmniejszenie ostrości widzenia oraz zamglonego widzenia). U pacjentów, u których wystąpiły takie zaburzenia, należy przeprowadzić badanie okulistyczne.

U osób przyjmujących jednocześnie nabumeton oraz doustne kortykosteroidy ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy (łącznie z możliwą perforacją i krwawieniem) jest zwiększone.

Przyjmowanie leku w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.2 oraz wpływ na przewód pokarmowy i układ krążenia poniżej).

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie lub łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca, z zatrzymaniem płynów i z obrzękami należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia. Zatrzymanie płynów i obrzęki były zgłaszane w związku z leczeniem NLPZ.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (szczególnie długotrwałe w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar). Dane te są niewystarczające, aby wykluczyć takie ryzyko w przypadku przyjmowania nabumetonu.

Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych lub chorobą naczyń mózgu powinni być leczeni nabumetonem bardzo rozważnie. Podobną rozważę należy zachować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

Niewydolność nerek

Metabolity nabumetonu wydalane są z organizmu głównie w moczu. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 30 ml/min do 49 ml/min) obserwowano zwiększenie stężenia wolnej frakcji 6-MNA w osoczu o 50%, w związku z czym konieczne może być zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.5). U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min), jeżeli niewydolność nerek nasili się, konieczne może być odstawienie produktu Nabuton VP.

U pacjentów z niewydolnością nerek przyjmujących produkt Nabuton VP badania laboratoryjne należy wykonać na początku leczenia, po kilku tygodniach, jak również zawsze w uzasadnionych przypadkach.

Zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej podczas leczenia pacjentów z rozpoznaną niewydolnością nerek konieczne jest prowadzenie regularnej kontroli przebiegu leczenia.

Niewydolność wątroby

Stosujący produkt Nabuton VP pacjenci z objawami niewydolności wątroby powinni być wnikliwie monitorowani, aby nie dopuścić do ewentualnego nasilenia niewydolności wątroby. Jeśli jednak do niego dojdzie, produkt leczniczy należy odstawić. Tak jak w przypadku stosowania innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych mogą wystąpić zmiany w zakresie wskaźników czynności wątroby. W rzadkich przypadkach zgłaszano również wystąpienie żółtaczki oraz niewydolności wątroby (niektóre zakończone zgonem pacjenta).

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Posiłki i mleko przyspieszają wchłanianie produktu leczniczego, jednak nie zmieniają całkowitej ilości czynnego metabolitu nabumetonu w osoczu. Cymetydyna, leki zobojętniające zawierające glin, paracetamol lub kwas acetylosalicylowy nie wpływają na dostępność biologiczną głównego, czynnego metabolitu nabumetonu.

Czynny metabolit nabumetonu - kwas 6-metoksy-2-naftylooctowy (6-MNA), silnie wiąże się z białkami osocza i może wypierać inne leki z tych połączeń. Dlatego też stosując nabumeton u pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwzakrzepowe, leki przeciwdrgawkowe z grupy hydantoiny, sulfonamidy czy leki przeciwcukrzycowe z grupy pochodnych sulfonilomocznika należy zachować szczególną ostrożność, a w niektórych przypadkach zmniejszyć dawki tych leków po rozpoczęciu stosowania nabumetonu.

Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu jednoczesnego stosowania nabumetonu i warfaryny, jednakże zgłaszano przypadki wydłużenia czasu protrombinowego, co należy brać pod uwagę podając nabumeton z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi.

Kortykosteroidy stosowane jednocześnie z nabumetonem mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia krwotoku.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne zwiększają stężenie w osoczu glikozydów nasercowych, litu i metotreksatu. Mogą także zmniejszać skuteczność leków moczopędnych i przeciwnadciśnieniowych oraz, jeśli zostaną podane razem z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, powodować

hiperkaliemię. Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji nabumetonu z tymi lekami, w związku z czym zaleca się ostrożność podczas ich równoczesnego podawania. Nie zaleca się równoczesnego stosowania więcej, niż jednego niesteroidowego leku przeciwzapalnego.

4.6. Ciąża i laktacja

Nabumeton, podobnie jak wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn, stosowany w trzecim trymestrze ciąży może powodować u płodu uszkodzenie serca, płuc (nadciśnienie płucne i przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego), nerek lub zmniejszać czynność skurczową macicy. Produkt Nabuton VP jest przeciwwskazany do stosowania w trzecim trymestrze ciąży (patrz 4.3). W pierwszych dwóch trymestrach stosowanie nabumetonu powinno być ograniczone do sytuacji, w których potencjalna korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu lub dla noworodka. W mleku karmiących szczurów wykryto obecność czynnego metabolitu nabumetonu, nie wiadomo jednak, czy nabumeton przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych po zastosowaniu nabumetonu u karmionych piersią niemowląt, opierając się na ocenie korzyści ze stosowania produktu leczniczego u kobiet karmiących piersią, należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub o odstawieniu produktu leczniczego.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

W przypadku wystąpienia takich objawów niepożądanych, jak zaburzenia widzenia, zawroty głowy czy innych zaburzeń dotyczących ośrodkowego układu nerwowego, należy wstrzymać się od wykonywania czynności powodujących konieczność zachowania dobrej sprawności psychofizycznej.

4.8. Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), w tym pojedyncze przypadki. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: trombocytopenia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: anafilaksja, reakcje rzekomoanafilaktyczne.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: dezorientacja, nerwowość, bezsenność.

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: senność, zawroty głowy, bóle głowy, parestezje.

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zaburzenia widzenia, choroby oczu.

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: szумы uszne, zaburzenia słuchu.

Zaburzenia naczyniowe

Często: zwiększenie ciśnienia tętniczego.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność, zaburzenia oddychania, krwawienie z nosa.

Bardzo rzadko: śródmiąższowe zapalenie płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, zaparcie, niestrawność, zapalenie błony śluzowej żołądka, nudności, bóle brzucha, wzdęcia.

Niezbyt często: choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, krwawienia z przewodu pokarmowego, zaburzenia przewodu pokarmowego, smoliste stolce, wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, suchość błony śluzowej jamy ustnej.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby, żółtaczka.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, świąd.

Niezbyt często: nadwrażliwość na światło, pokrzywka, pocenie się.

Bardzo rzadko: zespół Lyella, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, obrzęk naczynioruchowy, pseudoporfiria, łysienie.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: miopatia.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zaburzenia układu moczowego.

Bardzo rzadko: niewydolność nerek, zespół nerczycowy.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko: nadmierne krwawienie miesiączkowe.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: obrzęki

Niezbyt często: astenia, zmęczenie.

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: nieprawidłowe wskaźniki czynności wątroby.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych NLPZ (szczególnie długotrwale w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar), patrz punkt 4.4.

W związku z leczeniem NLPZ zgłaszano występowanie obrzęków, nadciśnienia i niewydolności serca.

W przeprowadzonych badaniach klinicznych z zastosowaniem dawki większej niż 1 g nie obserwowano zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych. Jednak zawsze należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu leczniczego.

4.9. Przedawkowanie

Dotychczas odnotowano tylko jeden przypadek przedawkowania nabumetonu, w przebiegu którego dominującym objawem był ból brzucha.

Postępowanie w przypadku przedawkowania:

U osób, które przedawkowały nabumeton zaleca się płukanie żołądka oraz podanie węgla aktywowanego (do 60 g w dawkach podzielonych), a w przypadku wystąpienia objawów zatrucia, postępowanie objawowe (brak jest specyficznej odtrutki; aktywny metabolit, 6-MNA, nie poddaje się dializie).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, kod ATC: M 01 AX 01.

Nabumeton należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Poza działaniem przeciwzapalnym działa również przeciwbólowo i przeciwgorączkowo. Dokładny mechanizm jego

działania, tak jak w przypadku innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, nie jest poznany. W głównej mierze jednak, lek działa w wyniku hamowania syntezy prostaglandyn. Sam nabumeton jest stosunkowo słabym inhibitorem tej syntezy, jednak szybko po podaniu doustnym jest metabolizowany w wątrobie do podstawowego czynnego metabolitu - kwasu 6-metoksy-2-naftylooctowego, który jest silnym inhibitorem syntezy prostaglandyn.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Nabumeton dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. We krwi osiąga jednak tylko śladowe stężenia, gdyż bardzo szybko metabolizowany jest w wątrobie (efekt pierwszego przejścia). Głównym aktywnym metabolitem jest kwas 6-metoksy-2-naftylooctowy (6-MNA). Maksymalne stężenia tego kwasu we krwi, po podaniu doustnym nabumetonu w dawce 250, 500 i 1000 mg wynoszą odpowiednio około 10, 24 i 37 mikrogramów/ml i występują w 3 – 6 godzin od chwili przyjęcia leku.

Okolo 99% 6-MNA znajdującego się we krwi związane jest z białkami osocza (frakcja wolna tego kwasu w zakresie dawek 1 – 2 g zależy od całkowitego jego stężenia we krwi i wynosi do 0,8%). 6-MNA przenika przez barierę łożyskową i do mleka matki oraz do tkanek zmienionych zapalnie. Względna objętość dystrybucji 6-MNA wynosi od 5,3 do 7,5 l/kg mc.

Przyjmowanie leku z pokarmem przyspiesza jego wchłanianie, jednak nie zmienia całkowitej ilości czynnego metabolitu nabumetonu w osoczu.

Metabolizm i eliminacja

6-MNA metabolizowany jest w wątrobie – powstające metabolity eliminowane są z ustroju zarówno w postaci wolnej jak i sprzężonej z kwasem glukuronowym. Okolo 80% podanej dawki nabumetonu wydalane jest w formie metabolitów w moczu, a 10% z kałem.

Okres półtrwania 6-MNA w osoczu wynosi okolo 24 godzin.

Zarówno w chorobie zwyrodnieniowej stawów jak i w reumatoidalnym zapaleniu stawów skutek działania nabumetonu występuje po 1 – 3 tygodniach leczenia.

5.3. Predkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie stwierdzono istotnych działań poza wymienionymi w innych punktach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)

Powidon (E 1201)

Sodu laurylosiarczan

Magnezu stearynian (E 572)

Kroskarmeloza sodowa.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

2 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w temperaturze poniżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Nabuton VP tabletki pakuje się po 10 sztuk w blistry z folii PVC/Al.
W kartoniku jednostkowym z nadrukiem umieszcza się 2 lub 6 blistrów wraz z ulotką informacyjną.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ICN Polfa Rzeszów S.A.
ul. Przemysłowa 2,
35-959 Rzeszów.

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 9624

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

08.11.2002

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008 -11- 0 5