

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RELİFEX™ 500 mg film tablet

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film tablette:

Nabumeton (INN).....500 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat (Explotab).....53 mg

Sodyum sakarin.....0.06 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORM

Film Tablet

Bir yüzünde Relifex diğer yüzünde "500" baskısı olan koyu kırmızı film kaplı tablet.

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Osteoartrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit belirti ve bulgularının tedavi ile akut gut artriti akut kas iskelet sistemi ağrıları, postoperatif ağrı ve dismenore tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tavsiye edilen günlük doz, gece yatarken tek doz olarak alınmak üzere tabletler halinde 1 g (2 adet 500 mg film tablet) şeklindedir.

Daha şiddetli veya inatçı semptomlarda veya akut alevlenmelerde, ilave 500 mg-1g (1 veya 2 adet 500 mg film tablet) sabah dozu şeklinde verilebilir.

Hastalar 3 yıldan daha uzun süre RELİFEX kullanarak klinik yarar görmüşlerdir.

Uygulama şekli:

RELİFEX kullanmaya karar verilmeden önce RELİFEX ve diğer tedavi opsiyonlarının potansiyel risk ve faydaları dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli ve her hastanın tedavi amaçlarıyla uyumlu olarak en kısa sürede en düşük etkili doz kullanılmalıdır.

RELİFEX çiğnenmeden bütün olarak bir miktar su ile yutulmalıdır. Gastrointestinal advers etkilerin azaltılması için yemek ile birlikte ya da yemekten sonra alınmalıdır.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

RELİFEX kullanılırken böbrek / karaciğer yetmezliği olan hastaların takibi önerilmektedir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda mevcut hastalığın alevlenme olasılığı nedeniyle yakın tıbbi gözetime ihtiyaç vardır. Orta şiddette böbrek bozukluğunda (kreatinin klerens 30-49 ml/dak) plazmada serbest 6-metoksi-2-naftilasetik asitte (6-MNA) % 50 artış olur ve dozun azaltılması gerekir (bkz. Kullanım İçin Özel Uyarılar ve Özel Önlemler- Şiddetli yetmezlik ve izleme tavsiyesi; Diğer Tıbbi Ürünlerle Etkileşim ve Diğer Etkileşim Biçimleri).

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda sınırlı veri bulunmaktadır; güvenlik ve etkililiği saptanmamıştır (bkz. 5.2.Farmakokinetik özellikler).

Geriyatrik popülasyon:

Tüm NSAİİ'lerde olduğu gibi, 65 yaş üstü yaşlı hastalarda dikkatli bir şekilde tedavi uygulanmalıdır. Doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Nabumetona veya yardımcı maddelere aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanım
- Aktif mide ve bağırsak ülseri, kanama veya perforasyon
- Şiddetli karaciğer, böbrek veya kalp yetmezliğinde
- Koroner arter baypass greft (KABG) cerrahisi öncesi perioperatif ağrı tedavisinde kontrendikedir.
- RELİFEX daha önceki NSAİİ ilaç tedavisi ile ilişkili olarak geçirilmiş veya halen aktif gastrointestinal kanama veya perforasyonu olan hastalarda, aktif veya geçirilmiş tekrarlayan peptik ülser/hemorajisi olan hastalarda (iki veya daha fazla kez, ayrı ayrı kanıtlanmış ülser veya kanama)
- Aspirin ve diğer NSAİİ'leri aldıktan sonra astım, ürtiker veya alerjik tipte reaksiyonlar görülen hastalara nabumeton verilmemelidir. Böyle hastalarda NSAİİ'lara karşı şiddetli, seyrek olarak ölümcül, anaflaksi benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir.
- Gebeliğin son trimesterinde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Kardiyovasküler (KV) risk**

- NSAİİ'ler ölümcül olabilecek KV trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artışa neden olabilir. Bu risk kullanım süresine bağlı olarak artabilir. KV hastalığı olan veya KV hastalık risk faktörlerini taşıyan hastalarda risk daha yüksek olabilir.

- RELİFEX koroner arter by-pass cerrahisi öncesi ağrı tedavisinde kontrendikedir.

Gastrointestinal (GI) riskler

NSAİİ'ler kanama, ülserasyon, mide veya bağırsak perforasyonu gibi ölümcül olabilecek ciddi GI advers etkilere yol açarlar. Bu advers olaylar herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek veya vermeksizin ortaya çıkabilirler. Yaşlı hastalar ciddi GI etkiler bakımından daha yüksek risk taşımaktadırlar.

Kardiyovasküler Trombotik Olaylar

Çeşitli COX-2 selektif ve selektif olmayan NSAİİ'lere yönelik üç yıllık klinik çalışmalar, ciddi kardiyovasküler (KV) tromboz olayları, miyokard enfarktüsü ve inme riskinde artış olduğunu ve bu artışın ölümcül olabileceğini göstermiştir. Hem COX-2 selektif hem de selektif olmayan tüm NSAİİ'lerde benzer bir risk görülmektedir. KV hastalığı veya KV hastalık için risk faktörleri olan hastalarda risk daha yüksek olabilir. NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda advers KV olay riskini minimize etmek üzere, olabilecek en kısa süre boyunca en düşük etkili doz kullanılmalıdır. Hekimler ve hastalar, daha önce KV semptomlar

görülmemiş olsa dahi bu gibi olayların meydana gelme ihtimaline karşı dikkatli olmalıdır. Hastalar, ciddi KV olayların belirti ve/veya semptomları ve bu gibi olaylar meydana geldiği takdirde yapılması gerekenler konusunda bilgilendirilmelidir.

Eşzamanlı aspirin kullanımının NSAİİ kullanımıyla ilişkili ciddi KV trombotik olay riski artışını azalttığına dair tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. Eşzamanlı aspirin ve NSAİİ kullanımı ciddi gastrointestinal olay görünme riskini artırmaktadır.

KABG cerrahisinden sonraki ilk 10-14 gün boyunca ağrı tedavisi için kullanılan COX-2 selektif bir NSAİİ'ye yönelik iki büyük kontrollü klinik çalışmada miyokard enfarktüsü ve inme insidansının arttığı saptanmıştır (bkz. KONTRENDİKASYONLAR).

Hipertansiyon

RELİFEX dahil olmak üzere NSAİİ'ler, hipertansiyon gelişmesine veya mevcut hipertansiyonun kötüleşmesine neden olabilir, her iki durum da KV olay insidansındaki artışa katkıda bulunmaktadır. Tiyazidler veya kulp diüretikleri alan hastalarda NSAİİ alımı esnasında bu terapilere verilen yanıtlarda bozulma olabilir. RELİFEX dahil olmak üzere NSAİİ'ler hipertansiyonlu hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Kan basıncı (KB), NSAİİ tedavisinin başında ve tedavi boyunca yakından takip edilmelidir.

Konjestif Kalp Yetmezliği ve Ödem

NSAİİ alan bazı hastalarda sıvı tutulumu ve ödem gözlenmiştir. RELİFEX, sıvı tutulum veya kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Gastrointestinal Etkiler – Ülserleşme, Kanama ve Perforasyon Riski

RELİFEX dahil olmak üzere NSAİİ'ler; mide, ince bağırsak veya kalın bağırsakta enflamasyon, kanama, ülserleşme ve perforasyon dahil olmak üzere ciddi ve ölümcül olabilecek gastrointestinal (Gİ) advers olaylara neden olabilir. Bu ciddi advers olaylar, NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda uyarı semptomları sergileyerek veya sergilemeksizin herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. NSAİİ tedavisi esnasında ciddi üst Gİ advers olay görülen beş hastadan sadece birinin semptomatik olduğu görülmektedir. NSAİİ'lerin neden olduğu üst Gİ ülserler, gros kanama veya perforasyon, 3-6 ay boyunca tedavi edilen hastaların yaklaşık %1'i ve bir yıl boyunca tedavi uygulanan hastaların yaklaşık %2-4'ünde görülmektedir. Bu eğilimler, kullanım süresi uzadıkça devam etmekte ve tedavi boyunca zaman zaman ciddi Gİ olay gelişme olasılığını artırmaktadır. Ancak, kısa süreli tedavide dahi risk mevcuttur.

NSAİİ'ler, ülser veya gastrointestinal kanama öyküsü olan hastalara dikkatli bir şekilde reçete edilmelidir. NSAİİ kullanan, peptik ülser ve/veya gastrointestinal kanama öyküsü olan hastalarda bir Gİ kanama gelişme riski, bu risk faktörlerinin hiçbirinin olmadığı hastalara kıyasla <10 kat daha yüksektir. NSAİİ'lerle tedavi edilen hastalarda GI kanama riskini artıran diğer faktörler arasında eşzamanlı oral kortikosteroid veya antikoagülan kullanımı, uzun süreli NSAİİ tedavisi, sigara ve alkol kullanımı, yaşlılık ve genel sağlık durumunun kötü olması yer almaktadır. Spontan olarak bildirilen ölümcül Gİ olayların çoğu, yaşlılarda veya bünyesi

zayıf kişilerde görülmektedir, dolayısıyla bu popülasyonun tedavisinde özellikle dikkat edilmesi gerekmektedir.

NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda advers Gİ olay riskini minimize etmek üzere, olabilecek en kısa süre boyunca en düşük etkili doz kullanılmalıdır. Hastalar ve hekimler, NSAİİ tedavisi esnasında ortaya çıkabilecek Gİ ülserleşme ve kanama belirti ve semptomlarına karşı dikkatli olmalı ve ciddi bir Gİ advers olaydan şüphelenildiği takdirde derhal ek değerlendirme ve tedavi başlatmalıdır. Bu kapsamda ciddi Gİ advers olay ekarte edilene kadar NSAİİ kullanımı kesilmelidir. Yüksek riskli hastalarda, NSAİİ içermeyen alternatif tedaviler düşünülmelidir.

Renal Etkiler

NSAİİ'lerin uzun süreli kullanımı, renal papiller nekroz ve başka böbrek hasarlarına neden olmuştur. Ayrıca böbrek prostaglandinlerinin renal perfüzyonun idamesinde dengeleyici bir rol oynadığı hastalarda renal toksisite görülmüştür. Bu hastalarda, bir nonsteroidal antiinflamatuvar ilacın uygulanması, prostaglandin oluşumunda ve ikincil olarak renal kan akışında doza bağımlı bir azalmaya neden olabilir ve bu durum belirgin renal dekompansemana neden olabilir. Bu reaksiyonun görülme riskinin en yüksek olduğu hastalar, böbrek fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan, diüretik ve ACE inhibitörleri alan hastalar ve yaşlılardır. NSAİİ tedavisinin kesilmesinin ardından genellikle tedavi öncesindeki duruma geri dönlür.

İleri Evre Böbrek Hastalığı

İleri evre böbrek hastalığı olan hastalarda RELİFEX kullanımına ilişkin kontrollü klinik çalışmalardan elde edilmiş bilgiler mevcut değildir. Dolayısıyla, RELİFEX ile tedavi ileri evre böbrek hastalığı olan bu hastalarda önerilmemektedir. RELİFEX tedavisi başlatılması gerekiyorsa, hastanın böbrek fonksiyonunun yakından takip edilmesi tavsiye edilmektedir.

Anafilaktoid Reaksiyonlar

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, anafilaktoid reaksiyonlar daha önce RELİFEX kullanmamış olan hastalarda ortaya çıkabilir. Aspirin triadı olan hastalara RELİFEX verilmemelidir. Bu semptom kompleksi genellikle nazal poliplerle birlikte veya nazal polipler olmaksızın rinit görülen veya aspirin veya diğer NSAİİ'leri aldıktan sonra şiddetli ve ölümcül olabilecek bronkospazm görülen astımlı hastalarda ortaya çıkmaktadır. Bir anafilaktoid reaksiyon meydana gelmesi durumunda acil servise başvurulmalıdır.

Cilt Reaksiyonları

RELİFEX dahil olmak üzere NSAİİ'ler, ekfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi ölümcül olabilen ciddi advers olaylara neden olabilir. Bu ciddi olaylar uyarı semptomu sergilemeksizin ortaya çıkabilir. Hastalar, ciltte ortaya çıkan ciddi klinik tabloların belirti ve semptomları konusunda bilgilendirilmeli ve deri döküntüsü veya başka bir aşırı duyarlılık belirtisi ortaya çıktığı zaman ilaç kullanımı durdurulmalıdır.

Gebelik

Geç gebelik döneminde, ductus arteriosus'un erken kapanmasına neden olduğundan diğer NSAİİ'ler gibi RELİFEX'in kullanımından da kaçınılmalıdır.

Önlemler

Genel

RELİFEX, kortikosteroidlerin yerine veya kortikosteroid yetersizliğinin tedavisi için kullanılmaz. Kortikosteroidlerin aniden kesilmesi, hastalığın alevlenmesine yol açabilir. Uzun süre kortikosteroid tedavisi almakta olan hastalarda kortikosteroid tedavisi sonlandırılmak istenirse tedavi yavaşça azaltılmalıdır.

RELİFEX'in ateş ve inflamasyonun azaltılmasına yönelik farmakolojik aktivitesi, enfeksiyöz olmayan, ağrılı olduğu öngörülen komplikasyonların belirlenmesine ait tanısal bulguların kullanılabilirliğini azaltabilir.

Hepatik Etkiler

RELİFEX dahil olmak üzere, NSAİİ'leri alan hastaların % 15 kadarında, karaciğer testlerinin bir veya birden fazlasında sınırdan artışlar olabilir. Bu laboratuvar anormallikleri tedavi müddetince ilerleyebilir, değişmeyebilir veya geçici olabilir. NSAİİ'lere ait klinik çalışmalarda, hastaların yaklaşık % 1'inde ALT ve AST'de belirgin yükselmeler (normal değerlerin üst sınırının üç veya daha fazla katı) bildirilmiştir. Ayrıca nadiren sarılık ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliğini içeren (bazıları fatal sonuçlanan) nadir ciddi karaciğer reaksiyonları bildirilmiştir.

RELİFEX ile tedavi sırasında, bir hastada karaciğer disfonksiyonu geliştiğine dair belirti ve/veya bulgular ortaya çıktığında veya anormal karaciğer testleri olanlarda, daha ciddi karaciğer reaksiyonlarının gelişimine ait kanıtlar incelenmelidir. Karaciğer hastalığı ile ilişkili klinik belirti veya bulgular ya da sistemik belirtiler (örneğin; eozinofili, deri döküntüsü, vs.) ortaya çıkar ise, RELİFEX tedavisi kesilmelidir.

Hematolojik Etkiler

RELİFEX dahil olmak üzere, NSAİİ alan hastalarda bazen anemi gözlenebilir. Bunun nedeni sıvı retansiyonu, gizli veya aşıkâr Gİ kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanmamış etkilerdir. RELİFEX dahil olmak üzere, uzun süreli NSAİİ alan hastalarda, herhangi bir anemi belirti veya bulgusu gözlenirse hemoglobin ve hematokrit değerleri kontrol edilmelidir.

NSAİİ'ler trombosit agregasyonunu inhibe eder ve bazı hastalarda kanama zamanının uzadığı gösterilmiştir. Aspirinden farklı olarak, trombosit fonksiyonları üzerindeki etkileri kantitatif olarak daha az, kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Pıhtılaşma bozuklukları olan veya anti-koagülan alan hastalarda olduğu gibi, trombosit fonksiyonundaki değişikliklerden olumsuz şekilde etkilenen ve RELİFEX alan hastalar, dikkatlice takip edilmelidir.

Önceden mevcut astım

Astımı olan hastalarda, aspirine duyarlı astım olabilir. Aspirine duyarlı astımı olan hastalarda aspirin kullanımı, ölümcül olabilen ciddi bronkospazm ile ilişkilendirilmiştir. Bu tür aspirine duyarlı hastalarda, aspirin ve diğer non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar arasında, bronkospazm dahil, çapraz reaksiyon bildirilmiş olduğundan, bu hastalarda RELİFEX uygulanmamalı ve önceden beri astımı bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Laboratuvar Testleri

Herhangi bir uyarı semptomu olmadan ciddi Gİ kanal ülserasyonu ve kanaması oluşabileceğinden, hekimler Gİ kanama semptom ve bulgularını yakından izlemelidir. NSAİ ilaçlarla uzun süreli tedavide olan hastalarda tam kan sayımı ve kimyasal profil düzenli olarak takip edilmelidir. Karaciğer veya böbrek hastalığı ile uyumlu klinik semptom ve bulgular gelişirse, sistemik belirtiler oluşursa (eozinofili, döküntü vb.) veya anormal karaciğer testleri devam eder veya kötüleşirse, RELİFEX tedavisi kesilmelidir.

RELİFEX sodyum içermektedir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıdaki ilaç ya da ilaç gruplarının eşzamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır.

ADE (anjyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri ve anjyotensin II reseptör antagonistleri NSAİ ile ADE inhibitörleri veya anjyotensin II reseptör antagonistleri eşzamanlı kullanımı, renal perfüzyon azalmasına bağlı olarak renal yetmezlik riski artışı ile ilişkilidir. Prostaglandinler bu ilaçların antihipertansif etkinliklerine katılabilir ve NSAİ bu etkileri antagonize edebilir. Öte yandan, hiperkalemi riski ADE inhibitörleri ve anjyotensin II reseptör antagonistleri ile NSAİ eşzamanlı kullanımında artar.

Adrenerjik nöron blokörleri

NSAİ adrenerjik nöron blokörlerinin hipotansif etkisini antagonize edebilir.

Alkol

Alkol NSAİ kullanan hastalarda gastrointestinal kanama ve ülser riskini artırabilir.

Analjezikler

Nabumeton ile aspirin dahil olmak üzere diğer NSAİ eşzamanlı kullanımı gastrointestinal sistem advers etki riski nedeniyle kontrendikedir.

Antibakteriyeller

NSAİ kullanan hastalarda tedaviye kinolon eklendiğinde konvülsiyon, diğer nörolojik toksisite ve deri erupsiyonu bildirimleri bulunmaktadır. Risk küçük olmakla birlikte eşzamanlı epileptik hastalarda kullanım dikkatli izlenmelidir. Eşzamanlı NSAİ ve aminoglikozid kullanan hastalarda renal klereneste azalma ve toksisite artışı gözlenmiştir.

Antikoagulanlar

Kumarin, fenindion ve heparinin etkisi eşzamanlı NSAİ kullanımı ile artabilir. Eşzamanlı kullanımda NSAİ gastrointestinal kanama ve ülser riskini artırabilir. Nabumeton genellikle varfarin ya da asenokumarol ile etkileşmez fakat izole INR ve hemartroz artışı olguları bildirilmiştir.

Antidepresanlar

NSAİ ile eşzamanlı SSRI, venlafaksin ya da moklobemid kullanımı kanama riskini artırabilir.

Antidiyabetikler

Proteine bağlanma oranı çok yüksek olan nabumeton sulfonilürenin hipoglisemik etkisini artırabilir. Rosiglitazon beklenenden daha fazla sıvı retansiyonuna neden olarak kalp yetmezliğinin artması ya da ortaya çıkmasını yol açabilir.

Antiepileptikler

Proteine bağlanma oranı çok yüksek olan NSAİİ ilaçlar fenitoin toksisite riskini artırabilir.

Antiviraller

NSAİİ plazma düzeyi ritonavir kullanan hastalarda artabilir. NSAİİ ve zidovudin eşzamanlı kullanımda hematolojik toksisite riski artabilir ve eşzamanlı kullanımdan 1-2 hafta sonra kan sayımı yapılması önerilir.

Aspirin

RELİFEX aspirinle birlikte uygulandığı zaman, serbest RELİFEX klirensi değişmemesine rağmen, proteine bağlanma düzeyi azalır. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir ancak,] diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, nabumeton ve aspirinin eşzamanlı uygulanması advers olaylardaki artış potansiyeli nedeniyle genellikle önerilmemektedir.

Beta blokörler

NSAİİ ve beta blokör eşzamanlı kullanımı antihipertansif etkinin azalmasına yol açabilir. Bu durum renal perfüzyon azalmasına bağlı gelişen renal yetmezlik riski artışı ile ilişkilidir. Prostaglandinler bu ilaçların antihipertansif etkinliklerine katılabilir ve NSAİİ bu etkileri antagonize edebilir.

Bisfosfonatlar

NSAİİ ve bisfosfonatlar eşzamanlı kullanımı özafajit, gastrointestinal kanama ve ülser riskini artırabilir ve eşzamanlı kullanımdan kaçınılmalıdır.

Furosemid

Klinik çalışmalar ve ayrıca pazarlama sonrası gözlemler, RELİFEX bazı hastalarda furosemid ve tiyazidlerin natriüretik etkisini azaltabileceğini göstermiştir. Bu yanıt renal prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlanmıştır. NSAİİ'lerle eşzamanlı tedavi esnasında, hasta böbrek yetmezliği belirtilerine (bkz. ÖNLEMLER, Renal Etkiler) karşı ve ayrıca diüretik etkinliğini sağlamak üzere yakından gözlenmelidir.

Kalsiyum kanal blokörleri

Kalsiyum kanal blokörlerinin antihipertansif etkinliği antagonize olabilir.

Kardiyak glikozidler

Eşzamanlı kullanımda digoksin plazma düzeyi ve toksisite riski artabilir. Özellikle yaşlı hastalarda renal fonksiyonu azaltarak kalp yetmezliği riskini artırabilir.

Klonidin

Klonidinin antihipertansif etkileri antagonize olabilir.

Klopidrogel

Eşzamanlı NSAİİ ve klopidrogel kullanımında gastrointestinal kanama riski artar.

Kortikosteroidler

Eşzamanlı NSAİİ ve kortikosteroid kullanımında gastrointestinal kanama ve ülser riski artar.

Sitotoksikler

Eşzamanlı NSAİİ ve metotreksat kullanımı özellikle renal fonksiyonları bozuk hastalarda yakından izlenmelidir. NSAİİ renal perfüzyonu baskıladığından metotreksatın renal atılımını azalmasına ve metotreksat toksisite riskinde artışa yol açar.

Diüretikler

Eşzamanlı kullanım diüretik etkinin azalmasına yol açabilir. Advers olay riski en fazla siroz, kalp yetmezliği ve/veya renal yetmezliği olan hastalarda artar. Hiperkalemi riski eşzamanlı potasyum tutucu diüretikler ve NSAİİ kullananlarda artar.

İmmünsüpresifler

Eşzamanlı siklosporin ve NSAİİ kullanımında nefrotoksisite riski artar. NSAİİ tarafından böbrekte prostaglandin sentezi inhibisyonu siklosporinin nefrotoksik etkisinden korunmak için gerekli olan glomerüler filtrasyon hızı ve renal kan akımını azaltır. Benzer etkiler eşzamanlı takrolimus ve NSAİİ kullanımında da görülür.

Lityum

NSAİİ'ler plazma lityum düzeylerinde artışa ve renal lityum klirensinde düşüşe neden olmuştur. Ortalama minimum lityum konsantrasyonu %15 düzeyinde artmış ve renal klirens yaklaşık %20 oranında azalmıştır. Bu etkiler, NSAİİ tarafından renal prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlanmıştır. Dolayısıyla, NSAİİ'ler ve lityum eşzamanlı olarak uygulanırken, gönüllüler lityum toksisitesi belirtilerine karşı dikkatli bir şekilde gözlemlenmelidir.

Metildopa

Eşzamanlı kullanımda metildopanin antihipertansif etkisi antagonize olabilir.

Mifepriston

Teorik olarak NSAİİ mifepriston etkinliğini düşürür. Mifepriston kullanımı sonrasında 8-12 gün NSAİİ kullanımından kaçınılmalıdır.

Metotreksat

NSAİİ'lerin tavşandan alınan böbrek kesitlerinde metotreksat birikimini rekabetçi bir şekilde inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu durum, NSAİİ'lerin metotreksat toksisitesini artırdığını göstermektedir. NSAİİ'ler metotreksatla eşzamanlı olarak uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Kas gevşeticiler

Eşzamanlı kullanımda baklofenin renal atılımı baskılanabilir ve toksisite riski artabilir.

Nitratlar

Eşzamanlı kullanımda nitratların hipotansif etkisi azalabilir.

Pentoksifilin

NSAİİ ve pentoksifilin eşzamanlı kullanımı gastrointestinal kanama ve ülser riskini artırabilir.

Progestojenler

Eşzamanlı drospirenon ve NSAİİ kullanımı hiperkalemi riskini artırabilir ve ilk tedavi siklusunda serum potasyum düzeyi izlenmelidir.

Sibutramin

NSAİ ve sibutramin eşzamanlı kullanımını gastrointestinal kanama riskini artırabilir.

Vazodilatörler

Eşzamanlı NSAİ ile hidralazin, minoksidil ya da nitroprussid kullanımını hipotansif etkinliği antagonize edebilir. Bu etki renal perfüzyon azalmasına bağlıdır.

Parasetamol, simetidin ve alüminyum hidroksid antasidleri nabumetonun metabolizma ve biyoyararlanımını etkilemez.

Varfarin

Varfarin ve NSAİ'lerin Gİ kanama üzerindeki etkileri sinerjistikdir, yani her iki ilacı kullanan kişilerde ciddi Gİ kanama riski bu ilaçlardan herhangi birini tek başına kullanan kişilere kıyasla daha yüksektir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

RELİFEX ile böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

RELİFEX ile pediyatrik hastalarda herhangi bir veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C (1. Ve 2. Trimester) /D (3. trimester)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

RELİFEX'in insanlarda gebelik döneminde kullanımının güvenliliği kanıtlanmamıştır. Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların Relifex kullandıkları süre boyunca gerekli tedbirleri almaları önerilir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

RELİFEX gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

RELİFEX'in gebeliğin ilk iki trimesterinde ancak anneye sağlaması beklenen yararları fötusa veya emzirilen bebeğe olası riskinden fazla ise kullanılmalıdır.

Bu sınıftaki ilaçların gebeliğin üçüncü trimesterinde fötüs üzerine bilinen etkileri duktus arteriyozisin konstriksiyonunu, pulmoner, renal ve kardiyak değişiklikleri içerir. Bu bakımdan nabumetonun gebeliğin üçüncü trimesterinde kullanılması önerilmez.

Gebeliğin ileriki dönemlerinde, diğer NSAİ'lerde olduğu gibi duktus arteriyozusun erken kapanmasına neden olabileceği için RELİFEX kullanılmamalıdır.

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar teratojenik potansiyel olmadığını göstermiştir. Hayvanlara maternal olarak toksik olmaya yeterli dozda uygulanan diğer bileşiklerde olduğu gibi embriyotoksisite işaretleri belirtilmiştir (tavşan çalışmalarında, 300 mg/kg dozunda). Yüksek dozlar (320 mg/kg) sıçanlarda, doğumu geciktirirler; bu etkinin prostaglandin sentezi inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir.

Laktasyon dönemi

Nabumetonun aktif metaboliti laktasyondaki hayvanların sütünde bulunmuştur. İnsanlarda gebelik ve laktasyon sırasında nabumeton kullanımı ile ilgili klinik çalışma deneyimi yoktur. Nabumetonun anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir; ancak 6MNA laktasyondaki sıçanlarda sütle salgılanmaktadır. Emziren bebeklerde nabumeton için ciddi advers reaksiyon potansiyeli olduğundan, ilacın anne için önemi göz önünde bulundurularak emzirmeye devam etmeme veya ilaca devam etmeme ile ilgili karar verilmesi gereklidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Klinik veri mevcut değildir.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

RELİFEX uygulamasını takiben sersemlik, uyuklama, bulanık görme ve konfüzyon bildirilmiştir. Eğer bu semptomlar olursa hasta taşıt veya makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Rapor edilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilememektedir.)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Trombositopeni

Bilinmiyor: Nötropeni, agranülositoz, lökopeni, aplastik anemi ve hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anafilaksi, anaflaktik reaksiyon

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın olmayan: Konfüzyon, sinirlilik, uykusuzluk

Bilinmiyor: Depresyon, halüsinasyonlar

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Uyuklama hali, sersemlik, baş ağrısı, parestezi, anksiyete

Bilinmiyor: Aseptik menenjit (özellikle boyun sertliği, baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş veya dezoryantasyon gibi semptomlarla birlikte sistemik lupus eritematozus, karma bağ doku hastalığı gibi otoimmün rahatsızlıkları olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.4)), vertigo, uyku hali

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Anormal görüş, göz bozuklukları

Bilinmiyor: Optik nörit

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Kulak çınlaması, kulak bozuklukları

Vasküler hastalıkları

Yaygın: Kan basıncında artış

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan:	Solunum sıkıntısı, solunum bozuklukları, burun kanaması
Çok seyrek:	İnterstisyel pnömoni
Bilinmiyor:	Astım, şiddetli astım, bronkospazm

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın:	İshal, kabızlık, dispepsi, bulantı, karın ağrısı, şişkinlik, gastrit
Yaygın olmayan:	Duodenal ülser, gastrointestinal kanama, gastrik ülser, gastrointestinal bozukluk, melena, kusma, stomatit, ağız kuruluğu
Çok seyrek:	Pankreatit

Gastrointestinal: En yaygın gözlemlenen advers olaylar doğal olarak gastrointestinal olaylardır.

Özellikle yaşlılarda, zaman zaman ölümcül olabilen peptik ülser, perforasyon veya Gİ kanama meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.4). Uygulama sonrasında bulantı, kusma, diyare, flatulans, konstipasyon, dispepsi, karın ağrısı, melena, hematemez, ülseratif stomatit, kolit alevlenmesi ve Crohn hastalığı (bkz. bölüm 4.4) bildirilmiştir. Daha seyrek olarak gastrit gözlenmiştir.

Hepato-bilier hastalıkları

Çok seyrek:	Karaciğer yetmezliği, sarılık
-------------	-------------------------------

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın:	Döküntü, kaşıntı
Yaygın olmayan:	Işığa duyarlılık, ürtiker, terleme
Çok seyrek:	Toksik epidermal nekrolizis, Stevens Johnson sendromu, eritem multiform, anjiyoödem, yalancı porfiri, alopesi
Bilinmiyor :	Purpura

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan:	Miyopati
-----------------	----------

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan:	İdrar yolları rahatsızlıkları
Çok seyrek:	Böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom
Bilinmiyor:	İnterstisyel nefrit

Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıkları

Çok seyrek:	Menoraji
-------------	----------

Genel rahatsızlıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın:	Ödem
Yaygın olmayan:	Dermansızlık, yorgunluk
Bilinmiyor:	Malez

Araştırmalar

Yaygın olmayan:	Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme
NSAID tedavisiyle ilişkili olarak ödem, hipertansiyon ve kalp yetmezliği bildirilmiştir.	

Klinik çalışma ve epidemiyolojik veriler, (özellikle yüksek dozlarda ve uzun süreli olarak) bazı NSAID'lerin kullanımının arteriyel trombotik olay (örneğin miyokard enfarktüsü veya inme) riskinde artışla ilişkilendirilebileceğini göstermektedir (bkz. bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9.Doz aşımı ve tedavisi

Bu ilacın spesifik bir antidotu bulunmamaktadır ve aktif metabolit, 6-MNA diyaliz edilemez. Uygun destekleyici tedaviyle beraber bölünmüş dozlarda 60 g'a kadar oral yoldan aktif kömür uygulanmalıdır.

5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

ATC kodu : M01AX01

Farmakoterapötik grup : Antienflamatuvar, antiromatizmalar (nonsteroid yapıllar)

Nabumeton asidik olmayan bir non-steroidal anti-enflamatuvar (NSAI) ilaçtır; prostaglandin sentezinin nispeten zayıf bir inhibitörüdür (COX-1 ve COX-2 inhibitörü). Ancak gastrointestinal kanaldan emilimi takiben hızla, karaciğerde güçlü bir prostaglandin sentezi inhibitörü olan başlıca aktif metaboliti, 6-metoksi-2-naftilasetik asite (6-MNA) metabolize olur.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Nabumeton gastrointestinal kanaldan iyi emilir. Aktif metabolitin (6-MNA) ortalama biyoyararlanımı yaklaşık % 35'tir. Doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi 2-8 saattir, plazma yarılanma ömrü yaklaşık 24 saattir. Bu değerler doza bağlı olarak değişmez; ancak süspansiyonun emilim özelliklerine bağlı olarak doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi ve konsantrasyon değerleri tabletlere göre sırasıyla daha kısa ve daha yüksek olmuştur. Emilim hızı yemekle veya sütle beraber alındığında artar; ancak emilim miktarı etkilenmez.

Dağılım:

6-MNA'nın plazma proteinlerine bağlanma oranı %99'dan fazladır, bu nedenle diyaliz edilemez.

Biyotransformasyon:

Nabumeton karaciğerde geniş ölçüde ve hızla metabolize olduğundan, ön ilaç plazmada tayin edilemez.

Eliminasyon:

Oral yolla alınan dozun yaklaşık % 80'i idrarla, % 10'u feçes ile atılır. Terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 25 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek hastaları:

Kararlı durum plazma konsantrasyonu hemodiyaliz ve böbrek bozukluğundan etkilenmez; ancak dağılım hacmi artar, emilim ve atılım hızı böbrek fonksiyonları bozuldukça azalır (*bkz.* Kullanım İçin Özel Uyarılar ve Özel Önlemler-böbrek bozukluğu).

Karaciğer hastaları:

Tek dozluk çalışmalarda normal hastalarla karşılaştırınca hafif/orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda aktif metabolit 6-MNA'ya dönüşüm (ortalama konsantrasyon %46 daha düşük) azalmıştır. Ağır sirozu bulunan hastalarda doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi uzar ve biyoyararlanım azalır. Çoklu-doz verileri mevcut değildir.

Geriyatrik hastalar:

Yaşlı hastalarda yarılanma ömründe hafif bir yükselme görülür (yaklaşık 30 saat); ancak ilaç birikmesi olmaz ve klinik fayda ve güvenilirlik değişmez.

Çocuklar

Sınırlı farmakokinetik veri mevcuttur. Bir çalışma günde 1000 mg tekrarlayan dozda nabumeton çığnenebilir tablet uygulaması ardından aktif metabolit 6-metoksi 2-naftilasetik asidin (6-MNA), toplam ve serbest plazma konsantrasyonlarının 10-16 yaşındaki Juvenil Romatoid Artrit (JRA) hastası çocuklarda ve sağlıklı erişkinlerde benzer olduğunu göstermiştir. 6-MNA 2-16 yaşında JRA hastalarında 30mg/kg/gün dozda değerlendirilmiş ve pediatrik JRA hastalarında farmakokinetik profilin saptanması bir popülasyon farmakokinetik çalışma modeli oluşturulmuştur. Bu model uyarınca 40kg üzerindeki hastalarda öngörülen serbest 6-MNA maruziyeti günde 1000 mg ile erişkinlerde saptanan maruziyet ile benzer olmuştur. Vücut ağırlığı düşük (<40kg) JRA hastalarında serbest 6-MNA konsantrasyonu vücut ağırlığı 40kg üzerindeki hastalara göre yaklaşık iki kat yüksek bulunmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

İlave veri bulunmamaktadır.

6.FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum lauril sülfat (Texapon K1296 B.P.)
Hidroksi propil metil selüloz (Pharmacoat 603)
Sodyum nişasta glikolat (Explotab)
Avicel pH 102
Pharmacoat 606
Sodyum sakarin
Likit karamel esansı H&R
Poliyeten glikol
Titanyum dioksit.

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklayınız.
Işıktan koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Beher film tablette 500 mg nabumeton ihtiva eden 30 film tabletlik blister ambalajlar

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7.RUHSAT SAHİBİ

Adı: GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Adresi: Büyükdere cad. No.173, 1.Levent Plaza
B Blok 34394 1.Levent/İstanbul
Tel. no: 212 – 339 44 00
Faks. no: 212 – 339 45 00

8.RUHSAT NUMARASI

201/5

9.İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.09.2002

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ